



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202023650 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：108128258

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61P31/18 (2006.01)

C07D473/34 (2006.01)

C07H19/173 (2006.01)

(30)優先權：2018/08/09 美國

62/716,494

(71)申請人：英商葛蘭素史密斯克藍智慧財產權有限公司 (英國) GLAXOSMITHKLINE
INTELLECTUAL PROPERTY (NO.2) LIMITED (GB)

英國

美商 V i i V 醫療保健公司 (美國) VIIV HEALTHCARE COMPANY (US)

美國

(72)發明人：米勒 約翰 法藍克林 MILLER, JOHN FRANKLIN (US)；提米爾庫夫 大衛
TEMELKOFF, DAVID (US)；斐堤森 埃米爾 約翰 VELTHUISEN, EMILE
JOHANN (US)；德拉羅莎 馬薩 艾利西亞 DE LA ROSA, MARTHA ALICIA
(US)；蘇萬迪 利塔 SUWANDI, LITA (ID)；奈杜 B 納拉辛胡魯 NAIDU, B.
NARASINHULU (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：3 共 108 頁

(54)名稱

用於治療 HIV 之化合物

(57)摘要

本發明係關於式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)之化合物、其鹽、其藥物組合物以及治療或預防個體之 HIV 之方法。

The invention relates to compounds of Formulae (I), (Ia), (II) and (IIa), salts thereof, pharmaceutical compositions thereof, as well as methods of treating or preventing HIV in subjects.

指定代表圖：

【圖 1】

(I)

(II)



202023650

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療HIV之化合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS USEFUL IN HIV THERAPY

【中文】

本發明係關於式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)之化合物、其鹽、其藥物組合
物以及治療或預防個體之HIV之方法。

【英文】

The invention relates to compounds of Formulae (I), (Ia), (II) and
(IIa), salts thereof, pharmaceutical compositions thereof, as well as
methods of treating or preventing HIV in subjects.

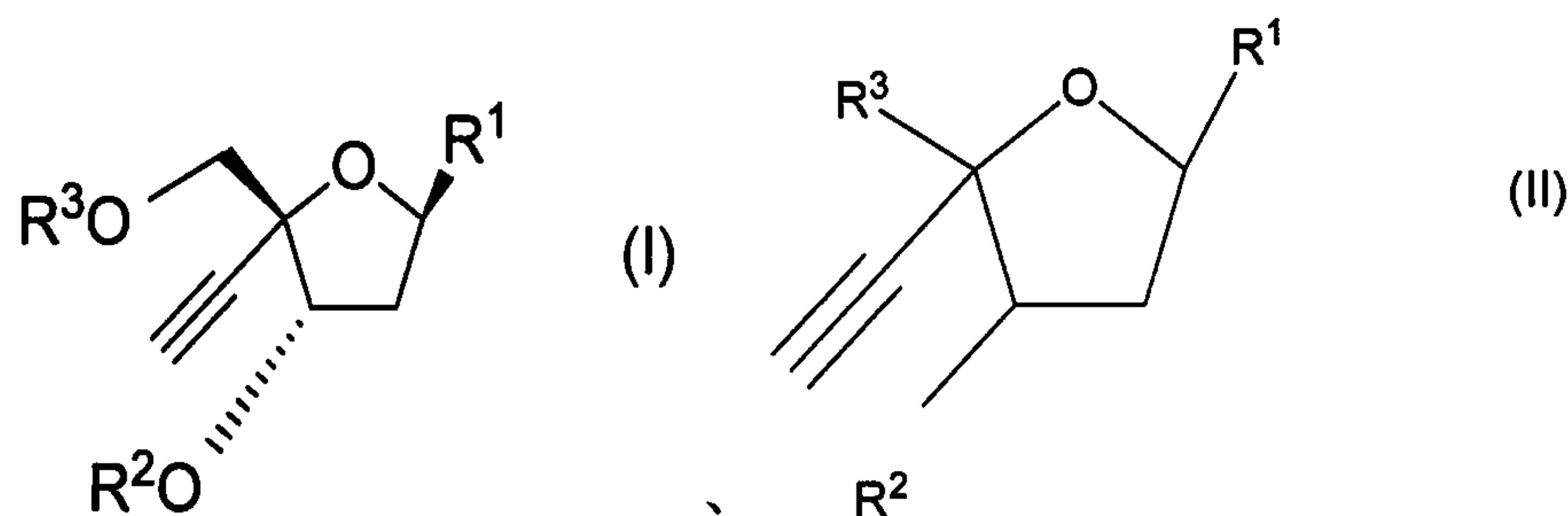
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療HIV之化合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS USEFUL IN HIV THERAPY

【技術領域】

【0001】 本發明係關於化合物、醫藥組合物及與感染HIV之個體有關之其使用方法。

【先前技術】

【0002】 人類免疫缺乏病毒類1型 (HIV-1)感染導致感染後天性免疫缺乏疾病(AIDS)之收縮。HIV案例之數目繼續上升，且目前估計全球有超過三千五百萬人罹患HIV感染，例如，<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235230181630087X? via%3Dihub>。

【0003】 當前，用抗逆轉錄病毒藥物長期抑制病毒複製為用於治療HIV-1感染之唯一選擇。實際上，美國食品及藥物管理局(US Food and Drug Administration)已審批通過六種不同抑制劑類別之二十五種藥物，其已顯示可極大提高患者存活率及生活品質。然而，仍感信需要額外療法，此係由於包括但不限於以下之多種問題：非所要藥物-藥物相互作用；藥物-食物相互作用；對療法之不依從性；歸因於酶目標突變之抗藥性；及與由HIV感染所引起之免疫損傷相關之發炎。

【0004】 當前，幾乎所有HIV陽性患者均用稱為高活性抗逆轉錄病毒療法(「HAART」)之抗逆轉錄病毒藥物組合之治療方案治療。然而，HAART療法通常為複雜的，因為不同藥物之組合通常必須每天向患者投

與以避免快速出現抗藥性HIV-1變異體。無論HAART對患者存活率之積極影響如何，仍可能出現抗藥性且生活品質相比於未感染人員並未正常化[Lohse Ann Intern Med 2007 146;87-95]。實際上，數種非AIDS罹病及死亡(諸如心血管疾病、虛弱及神經認知障礙)之發生率在受HAART抑制之HIV感染個體中有所增加[Deeks Annu Rev Med 2011;62:141-155]。此經增加之非AIDS罹病及死亡之發生率在與由HIV感染所引起之免疫損傷相關的全身性炎症增加之情況下發生且潛在地由其所引起[Hunt J Infect Dis 2014] [Byakagwa J Infect Dis 2014][Tenorio J Infect Dis 2014]。

【0005】現代抗逆轉錄病毒療法(ART)能夠有效抑制HIV複製且改善HIV感染人員之健康狀況，但咸信其不能夠完全消除個體體內之HIV病毒窩(viral reservoir)。HIV基因組可在經感染個體中之大部分免疫細胞內保持潛伏且可在任何時間再活化，使得在中斷ART後，病毒複製通常在數週內恢復。在少數個體體內，此病毒窩之大小已顯著減小且在ART停止之後，病毒複製之反彈已延遲[Henrich TJ J Infect Dis 2013] [Henrich TJ Ann Intern Med 2014]。在一種情況下，病毒窩在白血病治療期間消除且在數年跟蹤期間未觀測到病毒反彈[Hutter G N Engl J Med 2009]。此等實例表明減小或消除病毒窩之概念可能為可能的且可導致病毒緩解或治癒。因而，已藉由直接分子手段實行消除病毒窩之方式，該等方式包括使用CRISPR/Cas9系統切除病毒基因組，或在ART期間誘發潛伏儲存庫之再活化以便消除潛伏細胞。潛伏儲存庫之感應通常導致潛伏感染細胞之直接死亡或在使病毒可見後藉由免疫系統殺滅經誘發之細胞。由於在ART期間執行此誘導，因此認為所產生之病毒基因組不引起新生細胞之感染且儲存庫之大小可衰減。

【0006】 HAART療法通常為複雜的，因為不同藥物之組合通常必須每天向患者投與以避免快速出現抗藥性HIV-1變異體。儘管HAART對患者存活率有積極影響，但抗藥性仍可能出現。

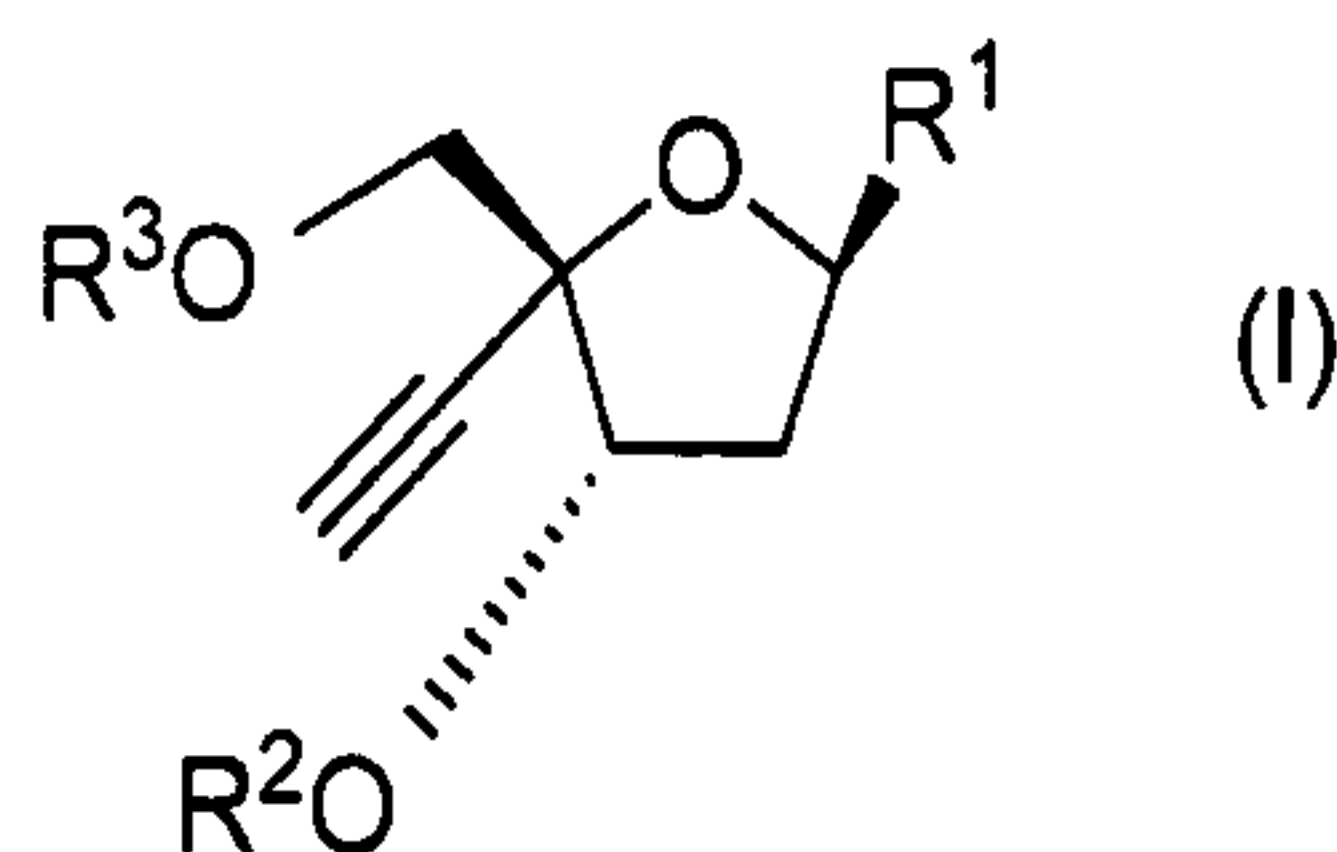
【0007】 當前的準則建議療法包括三種完全活性的藥物。參見例如 <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>。通常，一線療法組合三至四種靶向病毒酶逆轉錄酶及蛋白酶之藥物。感信用抗反轉錄病毒藥物持續成功治療HIV-1感染患者需要不斷研發有效抵禦已對經審批通過之藥物形成耐藥性之HIV菌株的新型且經改良藥物。舉例而言，處於含有3TC/FTC之方案之個體可選擇降低對此等藥物之易感性達> 100倍的M184V突變。參見例如，<https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NRTI>。

【0008】 可能針對防止突變形成之另一方式為增加患者對藥物方案之依從性。可實現此之一種方式為藉由降低給藥頻率。就非經腸投與而言，感信使用具有高親脂性之藥物物質以便在間質液內降低溶解度且限制釋放速率為有利的。然而，大部分核苷逆轉錄酶抑制劑為親水性的，藉此潛在地限制其作為長效非經腸藥劑之用途。

【0009】 仍需要可克服上文所闡述之缺點的化合物。

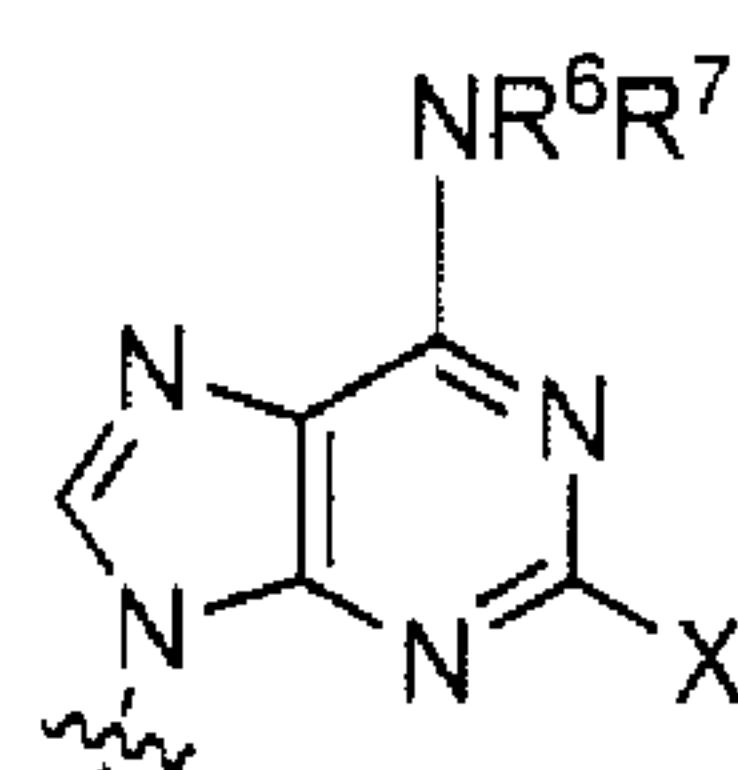
【發明內容】

【0010】 在一個態樣中，提供一種式(I)化合物：



其中：

R¹為：



其中：

X選自由NH₂、F及Cl組成之群

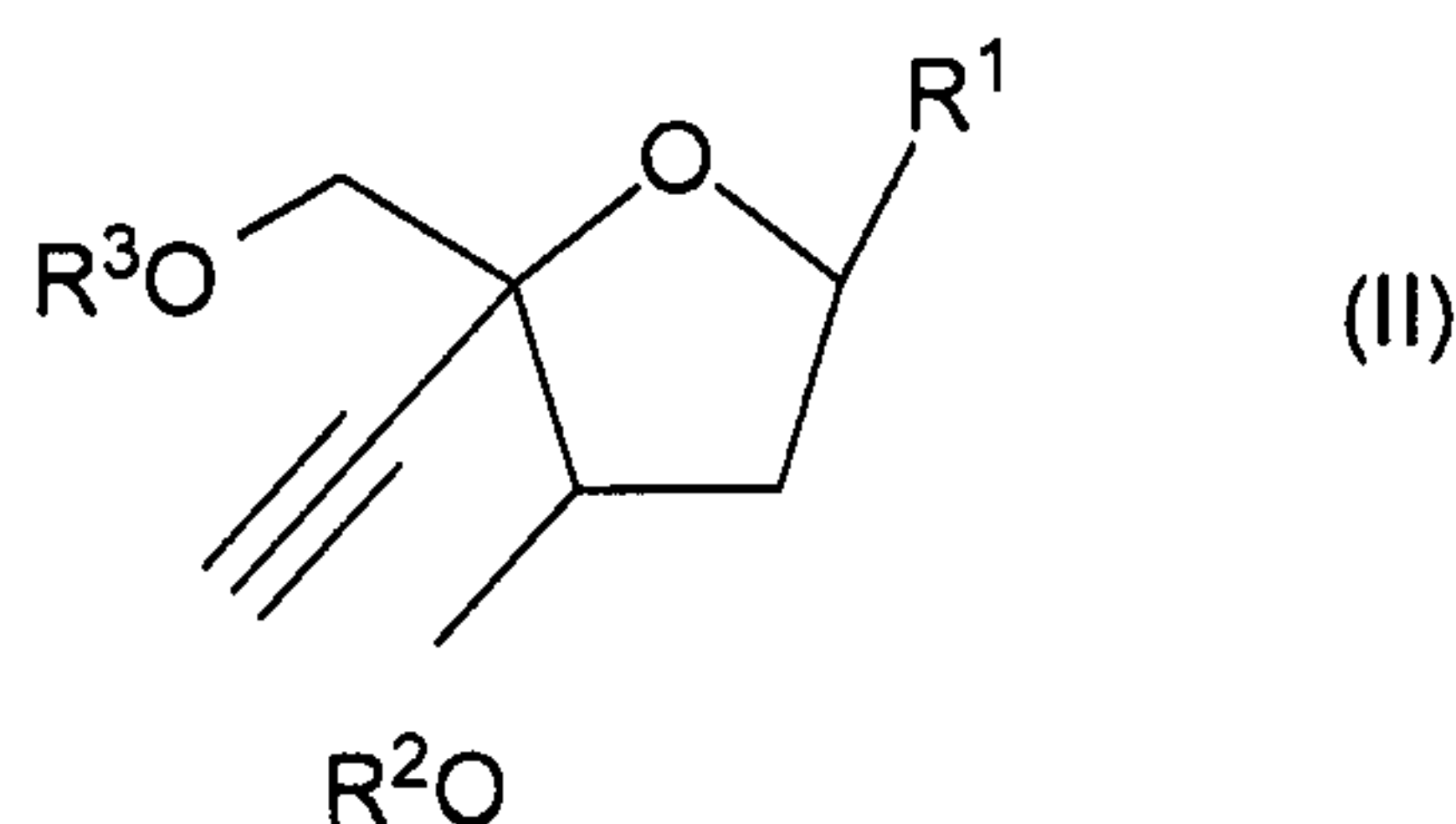
R²為-C(=O)-R⁴，R⁴選自由以下組成之群：(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)烯基、(C₂-C₂₅)炔基及(C₁-C₁₀)鹵烷基；其中R⁴中之每一者可視情況經(C₁-C₆)烷基、Cl、F、側氧基或(C₁-C₆)烷氧基取代；

R³選自由H及-(C=O)-O-R⁵組成之群，其中R⁵選自由(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯基及(C₂-C₁₀)炔基組成之群；且

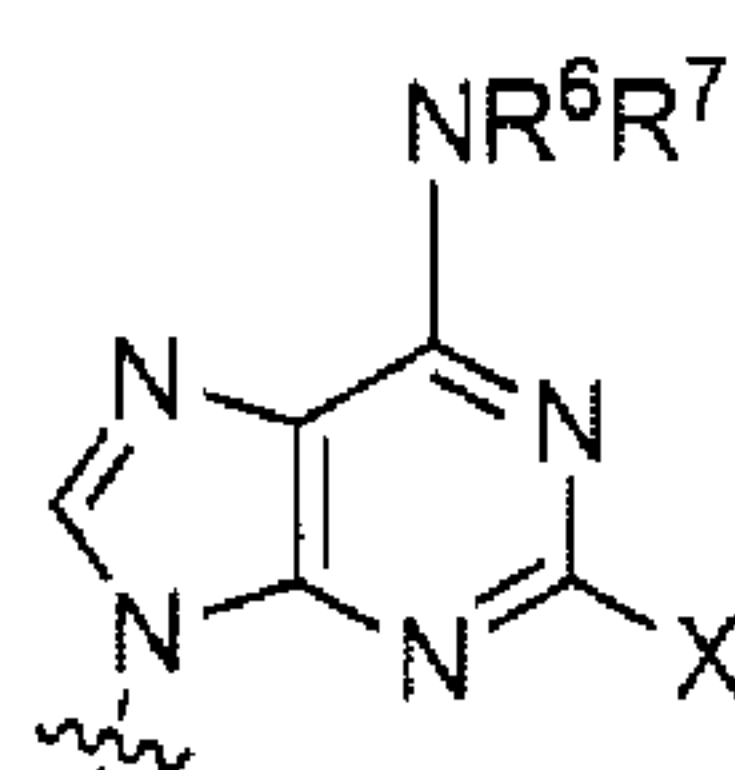
R⁶及R⁷獨立地選自由H-及-C(=O)-OR⁸組成之群，其中R⁸為(C₁-C₁₀)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 在另一態樣中，提供一種式(II)化合物：



R¹為：



其中：

X選自由NH₂、F及Cl組成之群

R²為-C(=O)-R⁴，R⁴選自由以下組成之群：(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)

烯基、(C₂-C₂₅)炔基及(C₁-C₁₀)鹵烷基；其中R⁴中之每一者可視情況經(C₁-C₆)烷基、Cl、F、側氧基或(C₁-C₆)烷氧基取代；

R³選自由H及-(C=O)-O-R⁵組成之群，其中R⁵選自由(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯基及(C₂-C₁₀)炔基組成之群；且

R⁶及R⁷獨立地選自由H-及-C(=O)-OR⁸組成之群，其中R⁸為(C₁-C₁₀)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0012】 在另一態樣中，本發明提供包含式(I)-(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及賦形劑之醫藥組合物。

【0013】 在另一態樣中，本發明提供一種治療或預防處於罹患HIV感染風險下之個體的HIV感染之方法，其包含向該個體投與式(I)-(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0014】 在另一態樣中，提供一種式(I)-(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以用於療法中。

【0015】 在另一態樣中，提供一種式(I)-(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以用於治療或預防HIV感染。

【0016】 在另一態樣中，提供式(I)-(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造用於治療或預防HIV感染之藥劑的用途。

【0017】 本發明涵蓋如本文中所闡述之此等及其他態樣。

【圖式簡單說明】

【0018】 圖1表示在以20 mg/kg在Wistar Han大鼠中單次皮下注射實例6之化合物之後的實例6及EFdA之平均濃度-時間概況(N = 3/時間點)。

【0019】圖2表示在以20 mg/kg在Wistar Han大鼠中單詞肌肉內注射實例6之化合物之後的實例6及EFdA之平均濃度-時間概況(N = 3/時間點)。

【0020】圖3示在以20 mg/kg在Wistar Han大鼠中單次肌肉內注射實例21之化合物之後的實例21及EFdA之平均濃度-時間概況(N = 3/時間點)。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0021】本申請案主張2018年8月9日申請之美國臨時申請案第62/716,494號之優先權，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0022】在本申請案中，提及關於化合物、組合物及方法之各種實施例。所描述之各種實施例意欲提供多個說明性實例且不應將其解釋為對替代物種之描述。相反，應注意，本文中所提供之對各種實施例之描述可具有重疊範疇。本文中所論述之實施例僅為說明性的且並不意謂限制本發明之範疇。

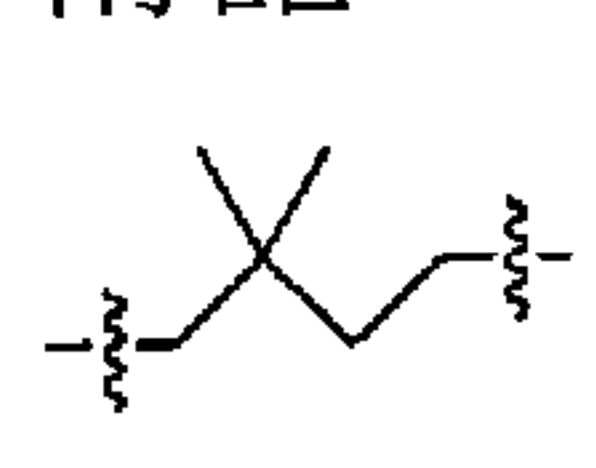
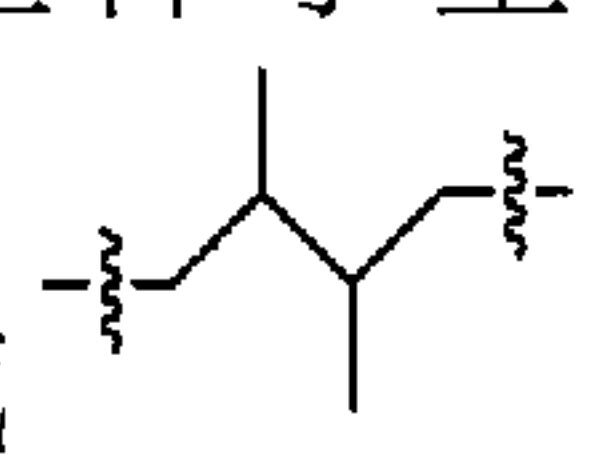
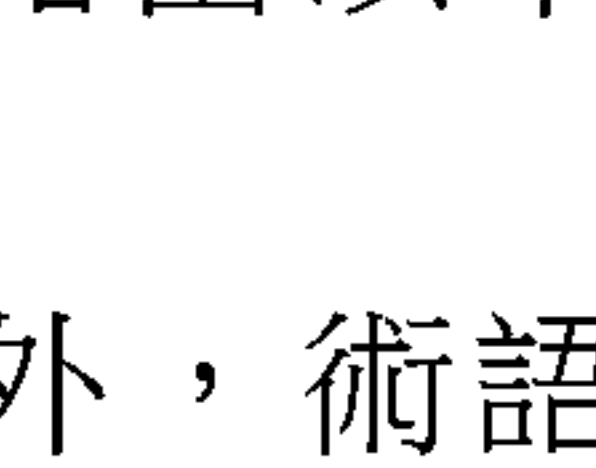
【0023】應理解，本文中所使用之術語僅出於描述具體實施例之目的且並不意欲限制本發明之範疇。在本說明書及隨後的申請專利範圍中，將提及多個術語，該等術語應經定義而具有以下含義。

【0024】其中本文中所使用之，諸如「一或多種式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物」之術語意欲係指本文中所定義之化合物之每一者及所有，亦即多種式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物。

【0025】如本文中所使用，且除非另外規定，否則以下定義為可適用的：

【0026】「烷基」係指具有例如1至25個碳原子、例如1至10個碳原

子且在一些實施例中1至6個碳原子之單價飽和脂族烴基。「 (C_x-C_y) 烷基」係指具有x至y個碳原子之烷基。藉助於實例，術語「烷基」包括直鏈及分支鏈烴基，諸如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($CH_3CH_2CH_2-$)、異丙基($(CH_3)_2CH-$)、正丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2-$)、異丁基($(CH_3)_2CHCH_2-$)、第二丁基($(CH_3)CH_2CH_2CH-$)、第三丁基($(CH_3)_3C-$)、正戊基($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$)及新戊基($(CH_3)_3CCH_2-$)。術語烷基亦可解釋為涵蓋如下所定義之伸烷基。

【0027】「伸烷基」係指可具有例如1至25個碳原子之二價飽和脂族烴基。伸烷基包括分支鏈烴基及直鏈烴基。舉例而言，「 (C_1-C_6) 伸烷基」意欲包括亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基丙基、二甲基伸乙基、伸戊基等。因而，術語「伸丙基」可藉由以下結構例示：。同樣，術語「二甲基伸丁基」可藉由以下三個或更多個結構中之任一者例示：、或。此外，術語「 (C_1-C_6) 伸烷基」意欲包括諸如環丙基亞甲基之分支鏈烴基，其可藉由以下結構例示：。

【0028】「烯基」係指具有例如2至25、例如2至20、例如2至10個碳原子且在一些實施例中具有2至6個碳原子或2至4個碳原子且具有至少1個乙烯基不飽和位點($>C=C<$)之直鏈或分支鏈烴基。舉例而言， (C_x-C_y) 烯基係指具有x至y個碳原子之烯基且意欲包括例如乙烯基、丙烯基、伸異丙基、1,3-丁二烯基、及其類似基團。此定義亦涵蓋聚烯基取代基。

【0029】「炔基」係指含有至少一個參鍵之直鏈單價烴基或分支鏈單價烴基。術語「炔基」亦意欲包括具有一個參鍵及一個雙鍵之彼等烴基。舉例而言， (C_2-C_{25}) 、 (C_2-C_{20}) 或 (C_2-C_6) 炔基意欲包括乙炔基、丙炔基及其類似基團。此定義亦涵蓋聚炔基取代基。

【0030】「烷氧基」係指基團-O-烷基，其中烷基本文中定義，例如，C₁至C₆烷氧基。藉助於實例，烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基及正戊氧基。

【0031】「AUC」係指在藥物投與之後，藥物之血漿濃度相對於時間之曲線下之面積。

【0032】「EC₅₀」係指產生半最大反應之藥物之濃度。

【0033】「IC₅₀」係指藥物之半最大抑制性濃度。有時，亦將其轉換為pIC₅₀標度(-log IC₅₀)，其中較高值指示按指數律較大之效能。

【0034】「鹵烷基」係指具有1至3個鹵基之烷基(例如，二氟甲基或三氟甲基)之取代基。

【0035】如本文中所使用之「一或多種化合物」及「一或多個化學實體」係指由本文中所揭示之通式、彼等通式之任何亞屬及通式及亞屬式內之化合物的任何形式(包括一或多種化合物之外消旋體、立體異構體及互變異構體)涵蓋之化合物。

【0036】術語「雜原子」意謂氮、氧或硫且包括氮之任何氧化形式(諸如N(O) {N⁺ -O⁻})及硫之任何氧化形式(諸如S(O)及S(O)₂)及任何鹼性氮之四級銨化形式。

【0037】「側氧基」係指(=O)基團。

【0038】「多形現象」係指兩個或更多個明確不同的表現型存在於會出現超過一種形式或變形之同一物種群體中的情況。為了依此分類，變形必須在相同環境下且屬於隨機分配群體(其中一個隨機分配之群體)。

【0039】「外消旋體」係指對映異構體之混合物。在本發明之一實施例中式I、Ia、II或IIa化合物或其醫藥學上可接受之鹽為經一個對映異

構體對映異構性增濃，其中所有所提及之對掌性碳均呈一種組態。一般而言，提及對映異構性增濃化合物或鹽意欲指示，指定對映異構體將包含多於50重量%之化合物或鹽之所有對映異構體的總重量。

【0040】 化合物之「一或多種溶劑合物」係指如上文所定義與溶劑之化學計量或非化學計量結合的彼等化合物。化合物之溶劑合物包括化合物之所有形式的溶劑合物。在某些實施例中，溶劑就以痕量向人類投與而言為揮發性、無毒且/或可接受的。適合的溶劑合物包括水。

【0041】 「一或多種立體異構體」係指一或多個立體中心之對掌性不同之化合物。立體異構體包括對映異構體及非對映異構體。

【0042】 「互變異構體」係指質子位置不同之替代化合物形式，諸如烯醇-酮及亞胺-烯胺互變異構體；或含有附接至環-NH-部分與環=N-部分兩者之環原子之雜芳基的互變異構形式，諸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。

【0043】 術語「滯轉異構體」係指由非對稱之軸產生之立體異構體。此可由圍繞單鍵之受限旋轉產生，其中旋轉障壁足夠高以允許異構物種之分化直至(且包括)穩定非相互轉化換非對映異構體或對映異構物種之完全隔離。熟習此項技術者將認識到在將非對稱 R_x 安設至核心後，滯轉異構體之形成為可能的。此外，在將第二對掌性中心安裝在含有滯轉異構體之給定分子中後，兩種對掌性元素一起可建立非對映體及對映異構立體化學物種。取決於圍繞 C_x 軸之取代基，滯轉異構體之間的相互轉化可為可能的或可為不可能的且可取決於溫度。在一些個例中，滯轉異構體可在室溫下快速相互轉化且在環境條件下不分解。其他情況可允許分解及隔離，但相互轉化可經數秒至數小時或甚至數天或數月之時段出現，使得光學純

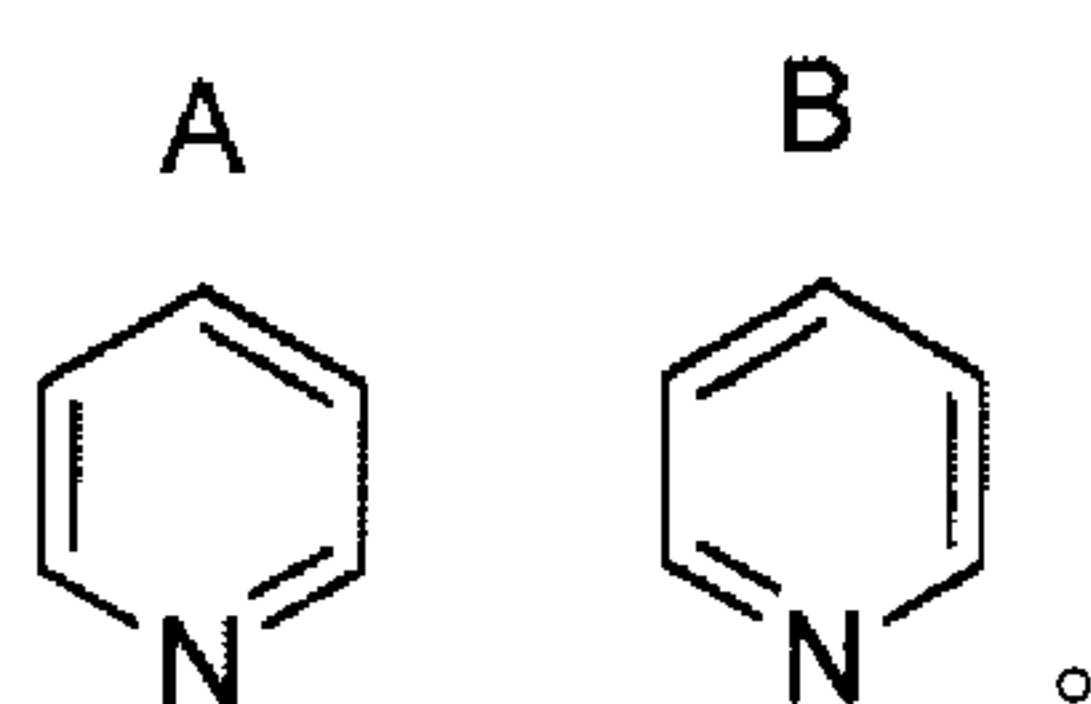
度隨時間顯著降低。然而，其他物種可完全受環境溫度及/或高溫下之相互轉化限制，使得分解及隔離為可能的且產出穩定物種。當已知時，使用螺旋命名法將分解之滯轉異構體命名。對此指定，僅考慮軸前面及後面的最高優先級之兩個配位體。當自前配位體1至後配位體1之轉動優先級為順時針時，組態為*P*，若為逆時針，則組態為*M*。

【0044】「醫藥學上可接受之鹽」係指衍生自此項技術中熟知之多種有機及無機相對離子之醫藥學上可接受之鹽，且包括(僅藉助於實例)鈉、鉀、鈣、鎂、銨及四烷基銨，且當分子含有鹼性官能基時，包括有機酸或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽及草酸鹽。適合的鹽包括描述於P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編.) Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002中之彼等鹽。

【0045】「患者」或「個體」係指哺乳動物且包括人類及非人類哺乳動物。

【0046】「治療(Treating/treatment)」患者之疾病係指1)防止傾向於患病或尚未顯示疾病症狀之患者出現疾病；2)抑制疾病或阻滯其發展；或3)改善疾病或使疾病消退。

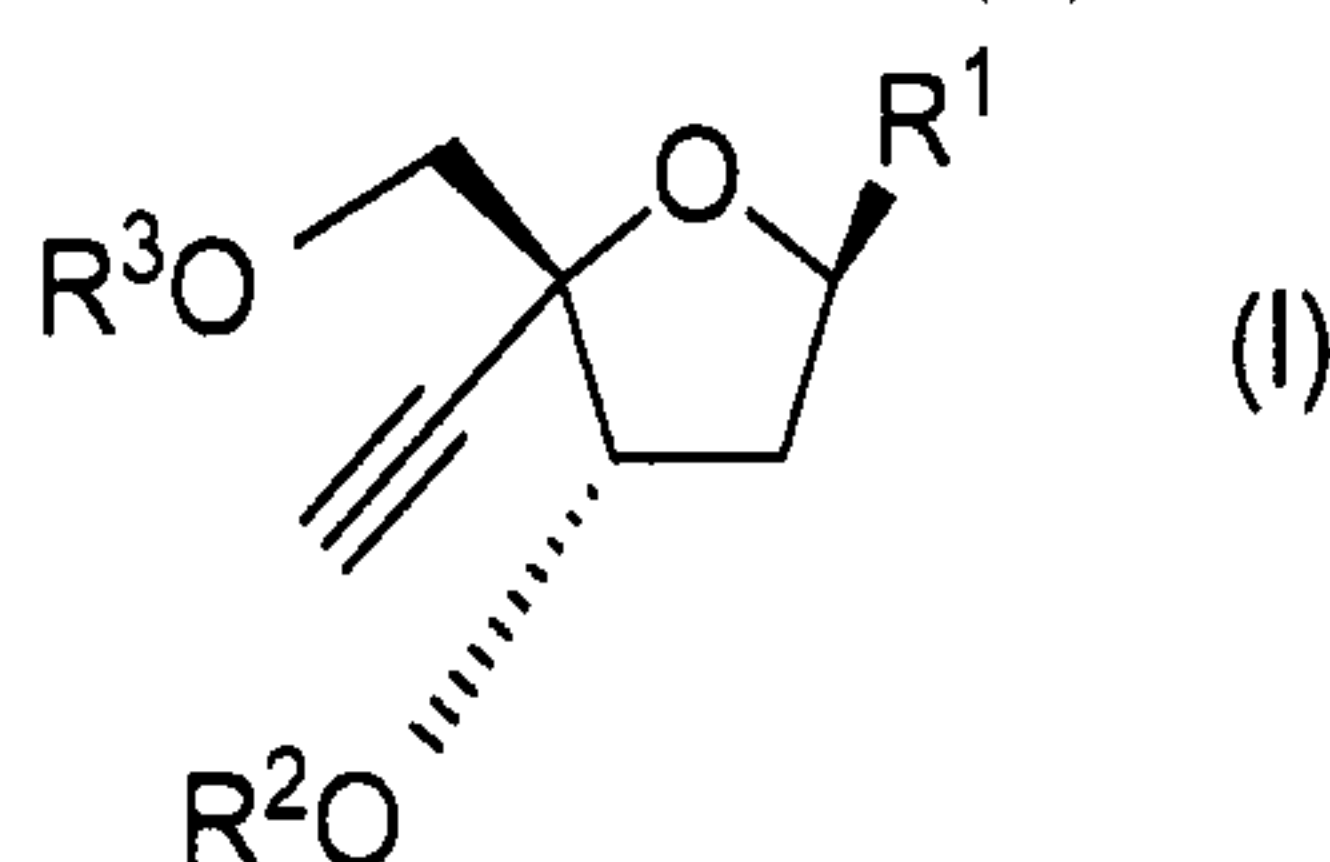
【0047】在繪製具有芳環(諸如芳基環或雜芳基環)之特定化合物或通式之情況下，熟習此項技術者應理解，具體芳族位置之任何雙鍵為等效位置之摻混物，即使該等雙鍵係在化合物至化合物或式至式之不同位置處繪製。舉例而言，在以下兩個吡啶環(A及B)中，雙鍵繪製於不同位置處，然而，其已知為相同結構及化合物：



【0048】 本發明包括化合物以及其醫藥學上可接受之鹽。因此，在「化合物或其醫藥學上可接受之鹽」之情況下的字語「或」應理解為係指：1)單獨的化合物或化合物及其醫藥學上可接受之鹽(替代性的)，或2)化合物及其醫藥學上可接受之鹽(組合地)。

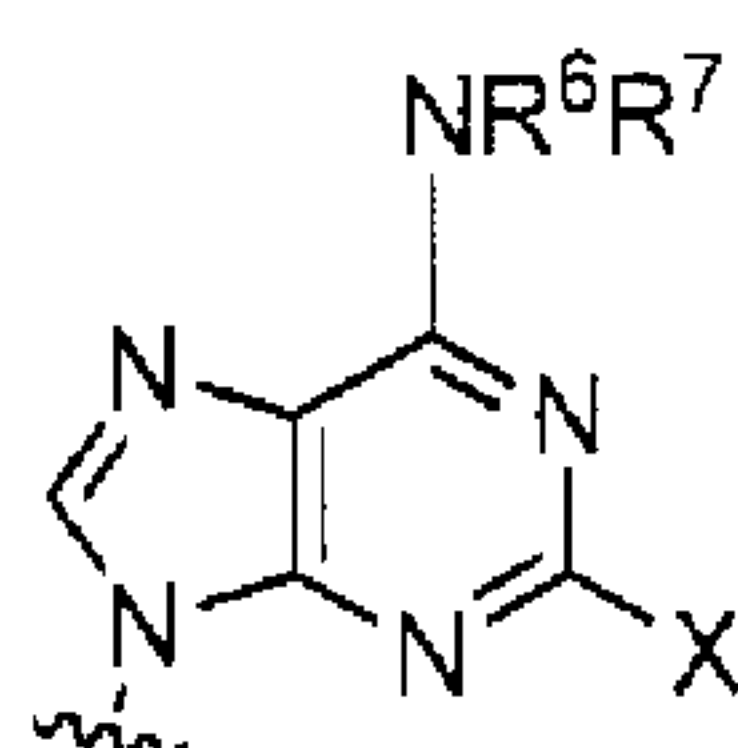
【0049】 除非另外指示，否則本文中未明確定義之取代基的命名法係藉由命名官能基之末端部分，隨後朝向附接點命名相鄰官能基來達成。舉例而言，取代基「芳基烷氧基羰基」係指基團(芳基)-(烷基)-O-C(O)-。在諸如「-C(R^x)₂」之術語中，應理解，若R^x被定義為具有多於一種可能身分，則兩個R^x基團可相同，或其可不同。此外，某些取代基繪製為-R^xR^y，其中「-」指示與母分子相鄰之鍵且R^y為官能基之末端部分。類似地，應理解，上述定義並不意欲包括不許可之取代型態(例如，經5個氟基取代之甲基)。此類不容許之取代型態為熟習此項技術者所熟知。

【0050】 在一個態樣中，提供一種式(I)化合物：



其中：

R¹為：



X選自由NH₂、F及Cl組成之群

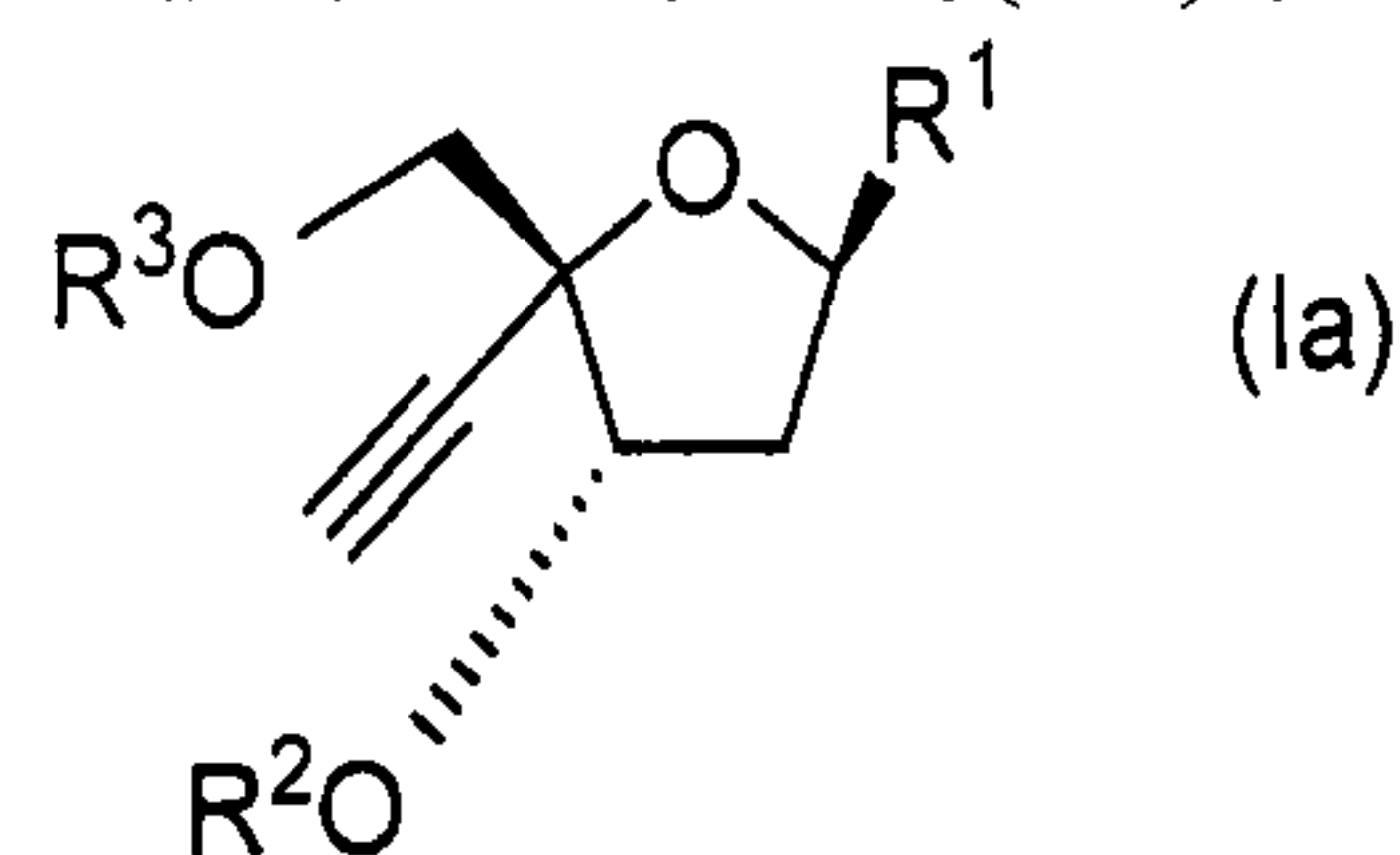
R^2 為 $-C(=O)-R^4$ ， R^4 選自由以下組成之群：(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)烯基、(C₂-C₂₅)炔基及(C₁-C₁₀)鹵烷基；其中 R^4 中之每一者可視情況經(C₁-C₆)烷基、Cl、F、側氧基或(C₁-C₆)烷氧基取代；

R^3 選自由H及 $-(C=O)-O-R^5$ 組成之群，其中 R^5 選自由(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯基及(C₂-C₁₀)炔基組成之群；且

R^6 及 R^7 獨立地選自由H-及 $-C(=O)-OR^8$ 組成之群，其中 R^8 為(C₁-C₁₀)烷基；

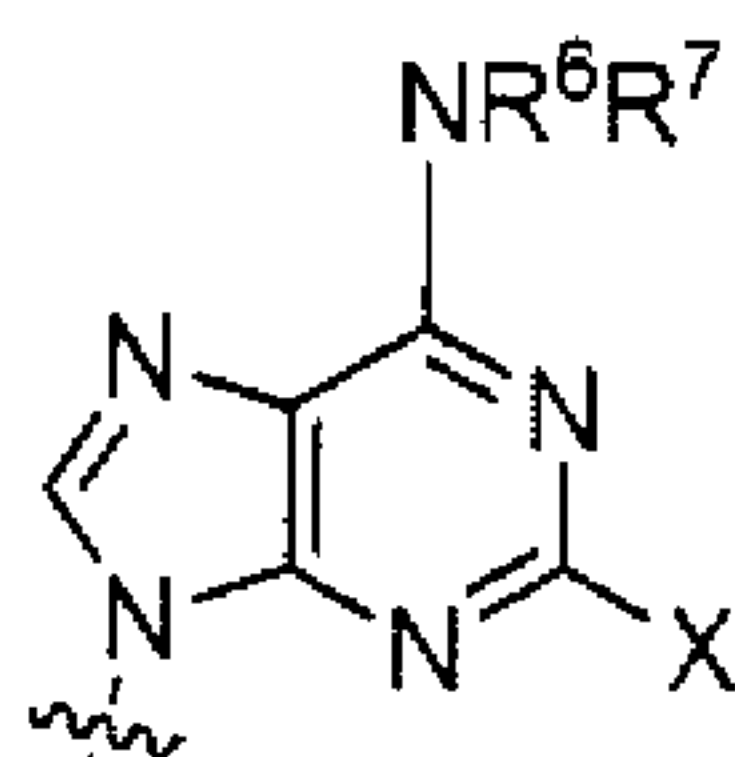
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0051】 在另一態樣中，提供一種式(Ia)化合物：



其中：

R^1 為：



X 選自由NH₂、F及Cl組成之群

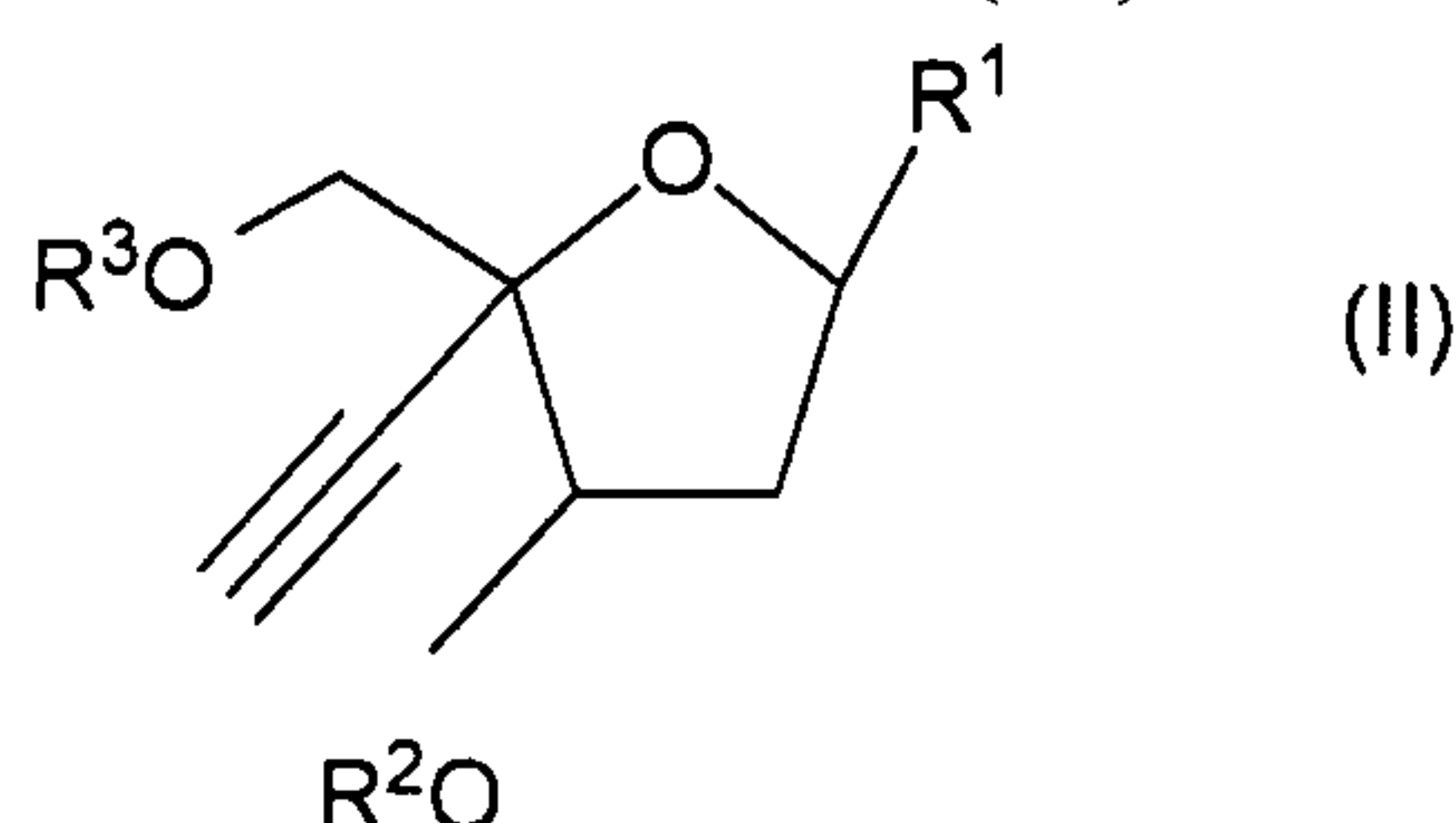
R^2 為 $-C(=O)-R^4$ ，其中 R^4 選自由以下組成之群：(C₁-C₂₅)烷基、(C₆)環烷基及-(C₆)芳基；其中(C₁-C₂₅)烷基中之每一者可視情況經(C₁-C₆)烷基、Cl、F、側氧基、(C₁-C₆)烷氧基取代；(C₆)環烷基或-(C₆)芳基，其中各(C₆)環烷基可視情況經(C₁-C₂₅)烷基取代，且各(C₆)芳基可視情況經-O-(C=O)-(C₁-C₆烷基)或(C₁-C₆)烷基取代；

R^3 選自由H及 $-(C=O)-O-R^5$ 組成之群，其中 R^5 選自由(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯基及(C₂-C₁₀)炔基組成之群；且

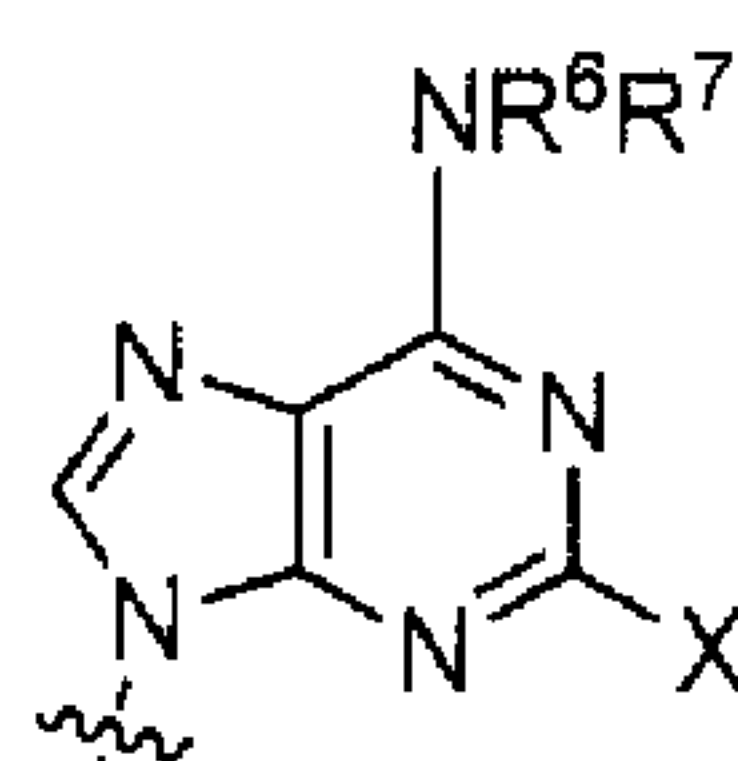
R^6 及 R^7 獨立地選自由H-及-C(=O)- R^8 組成之群，其中 R^8 為(C₁-C₁₅)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0052】 在另一態樣中，提供一種式(II)化合物：



R^1 為：



其中：

X選自由NH₂、F及Cl組成之群

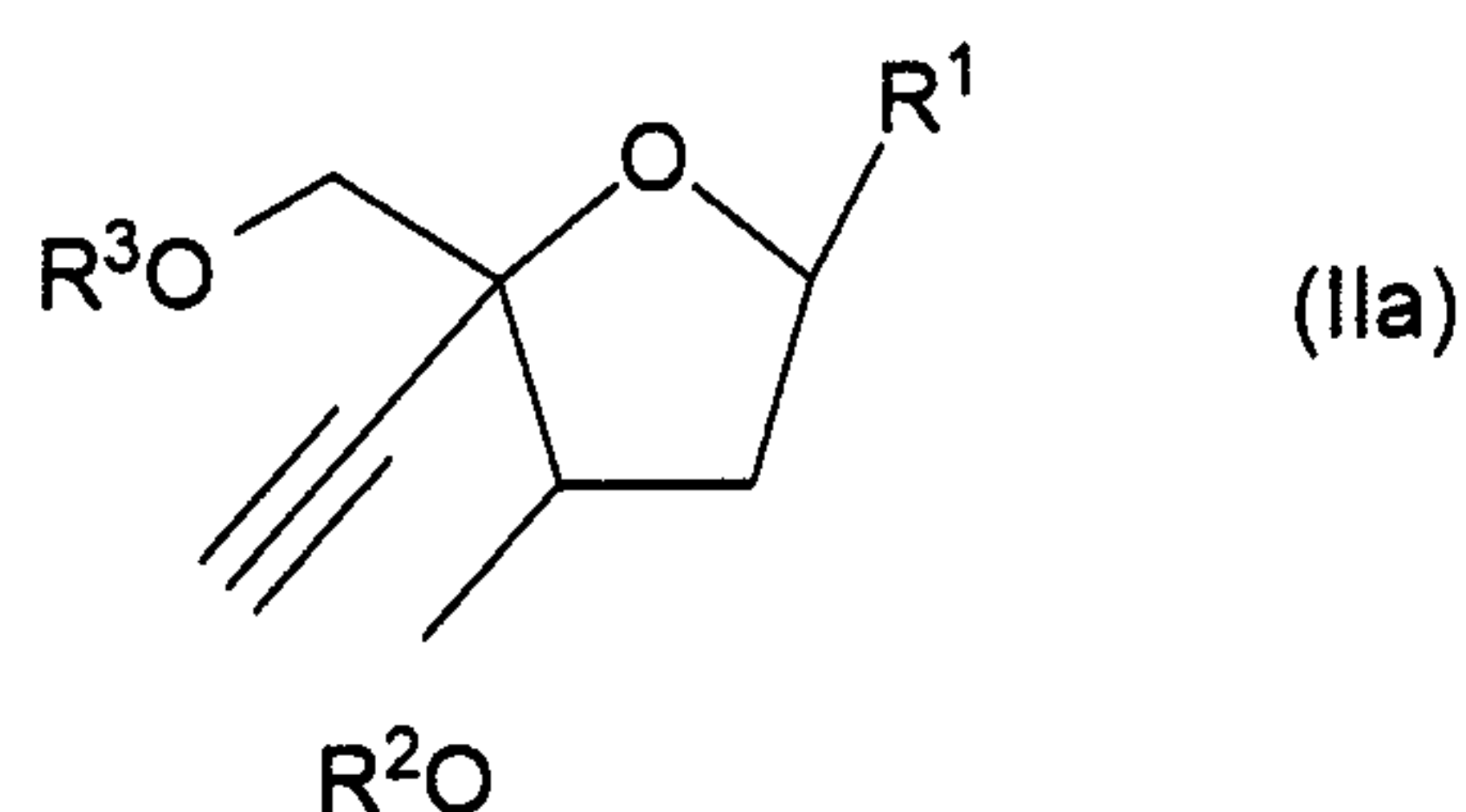
R^2 為-C(=O)- R^4 ， R^4 選自由以下組成之群：(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)烯基、(C₂-C₂₅)炔基及(C₁-C₁₀)鹵烷基；其中 R^4 中之每一者可視情況經(C₁-C₆)烷基、Cl、F、側氧基或(C₁-C₆)烷氧基取代；

R^3 選自由H及-(C=O)-O- R^5 組成之群，其中 R^5 選自由(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯基及(C₂-C₁₀)炔基組成之群；且

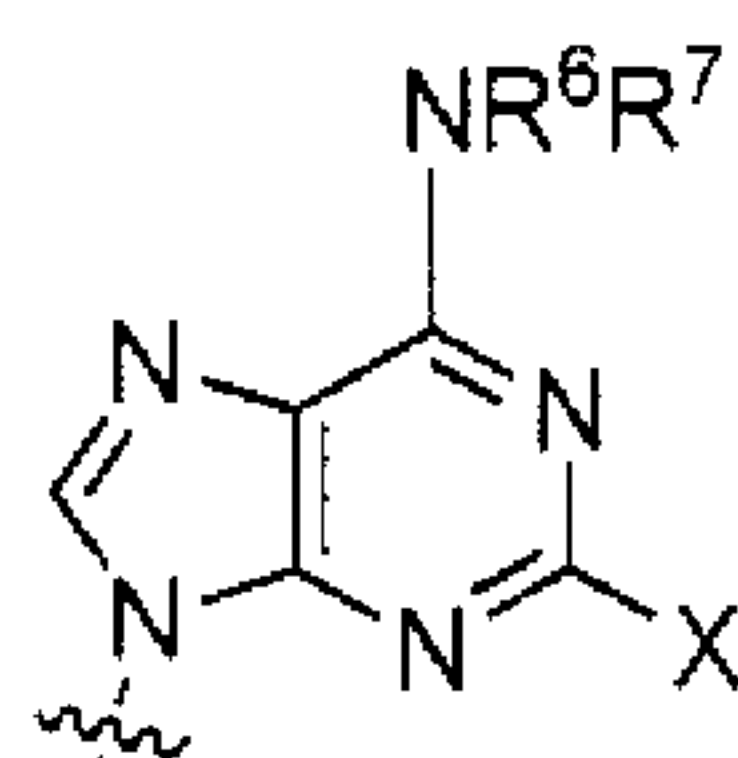
R^6 及 R^7 獨立地選自由H-及-C(=O)-OR⁸組成之群，其中 R^8 為(C₁-C₁₀)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0053】 在另一態樣中，提供一種式(IIa)化合物：



R^1 為：



X 選自由 NH_2 、F 及 Cl 組成之群

R^2 為 $-C(=O)-R^4$ ，其中 R^4 選自由 (C_1-C_{25}) 烷基、 (C_6) 環烷基及 $-(C_6)$ 芳基組成之群；其中 (C_1-C_{25}) 烷基中之每一者可視情況經 (C_1-C_6) 烷基、Cl、F、側氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_6) 環烷基或 (C_6) 芳基取代，其中各 (C_6) 環烷基可視情況經 (C_1-C_{25}) 烷基取代，且各 (C_6) 芳基可視情況經 $-O-(C=O)-(C_1-C_6)$ 烷基或 (C_1-C_6) 烷基取代；

R^3 選自由 H 及 $-(C=O)-O-R^5$ 組成之群，其中 R^5 選自由 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯基及 (C_2-C_{10}) 炔基組成之群；且

R^6 及 R^7 獨立地選自由 H- 及 $-C(=O)-R^8$ 組成之群，其中 R^8 為 (C_1-C_{15}) 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0054】 較佳地，在式(I)-(II)之實施例中， R^4 選自由 (C_1-C_{25}) 烷基、 (C_2-C_{25}) 烯基及 (C_2-C_{25}) 炔基組成之群。

【0055】 較佳地，在式(I)-(II)之實施例中， R^4 選自 (C_1-C_{25}) 烷基。

【0056】 較佳地，在式(I)-(II)之實施例中， R_3 為 H。

【0057】 較佳，在式(I)-(II)之實施例中， R^3 為 $-(C=O)-O-R^5$ 。

【0058】 較佳，在式(I)-(II)之實施例中， R^5 為 (C_1-C_{10}) 烷基。

【0059】 較佳地，在式(I)-(II)之實施例中，R⁵為C₂烷基。

【0060】 較佳地，在式(I)-(II)之實施例中，X為F。

【0061】 較佳地，在式(Ia)及(IIa)之實施例中，R⁴為-(C₆)環烷基。

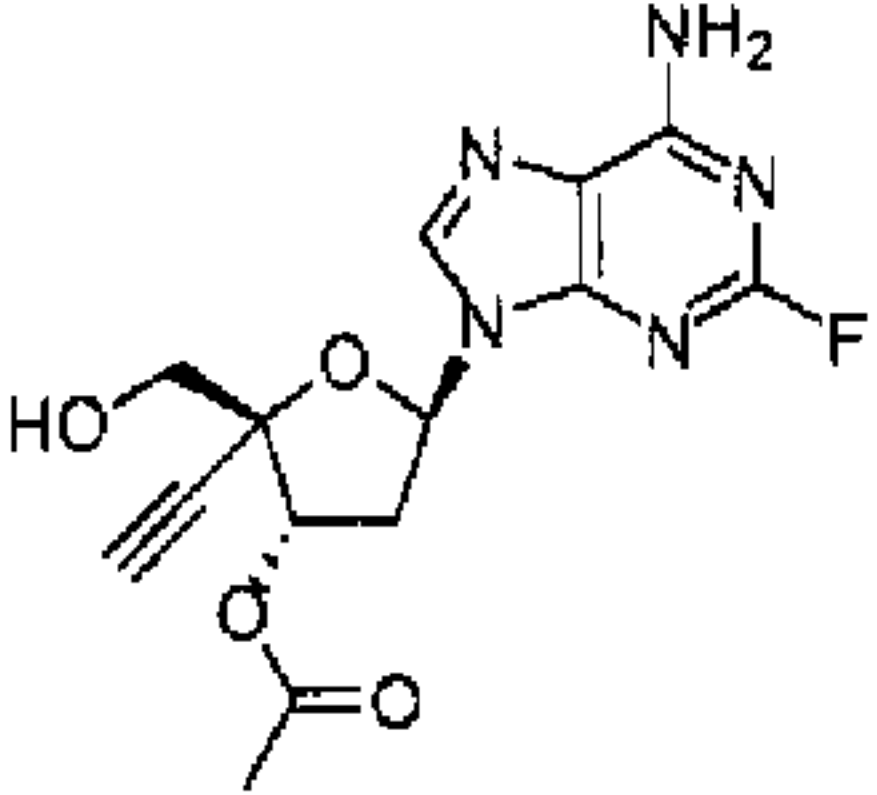
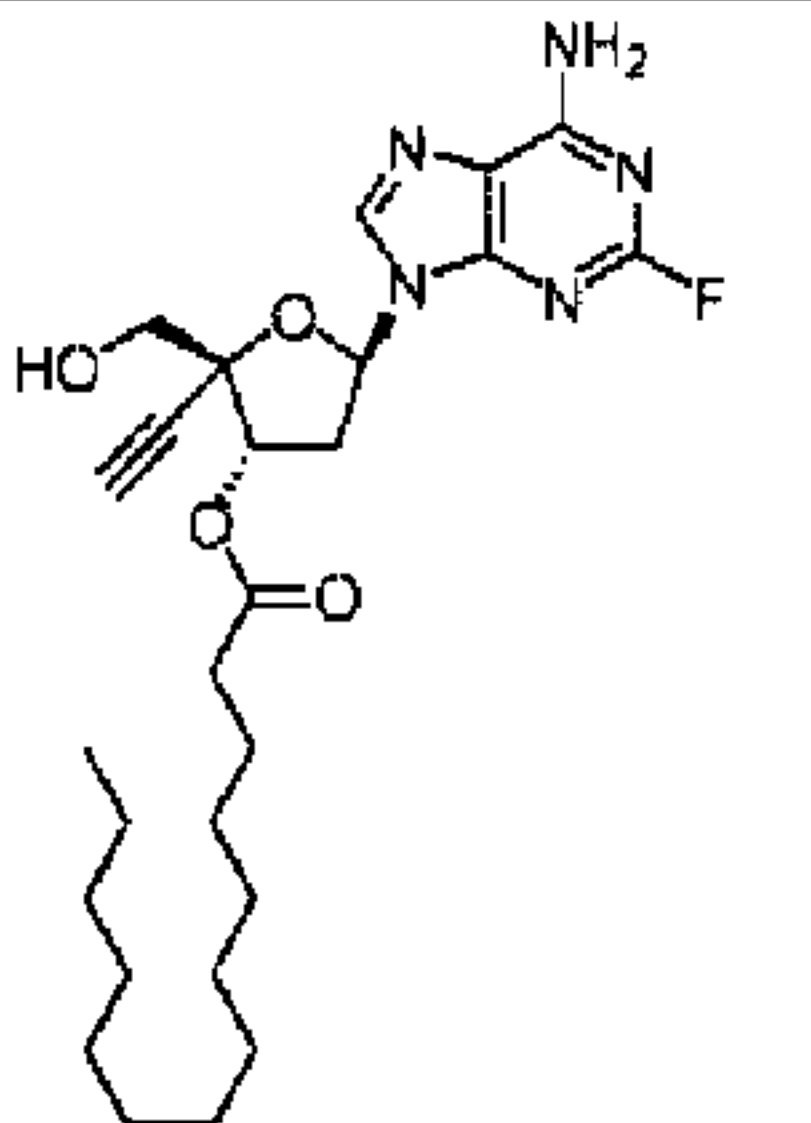
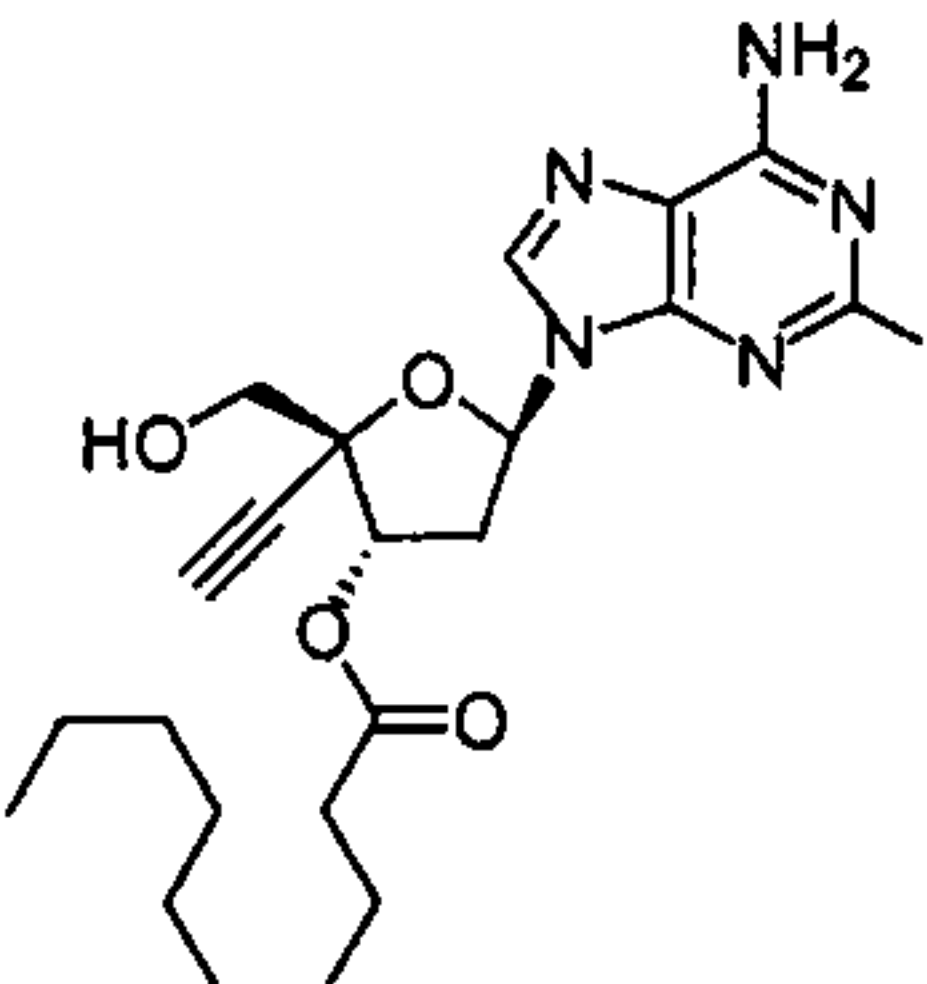
在各種實施例中，-C₆(環烷基)可視情況經(C₁-C₆)烷基、Cl、F、側氧基或(C₁-C₆)烷氧基中之一或多者取代。較佳取代基為(C₅)烷基及-C(CH₃)₃。

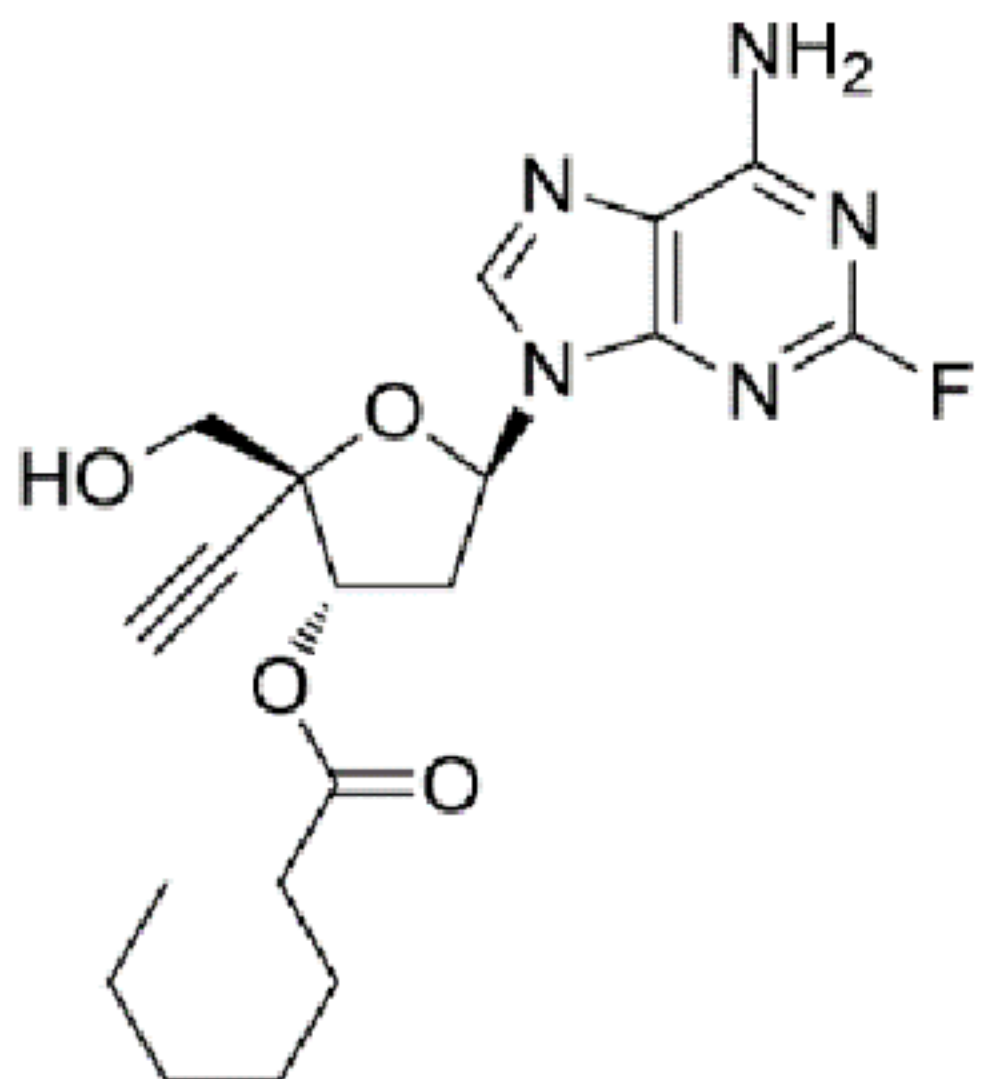
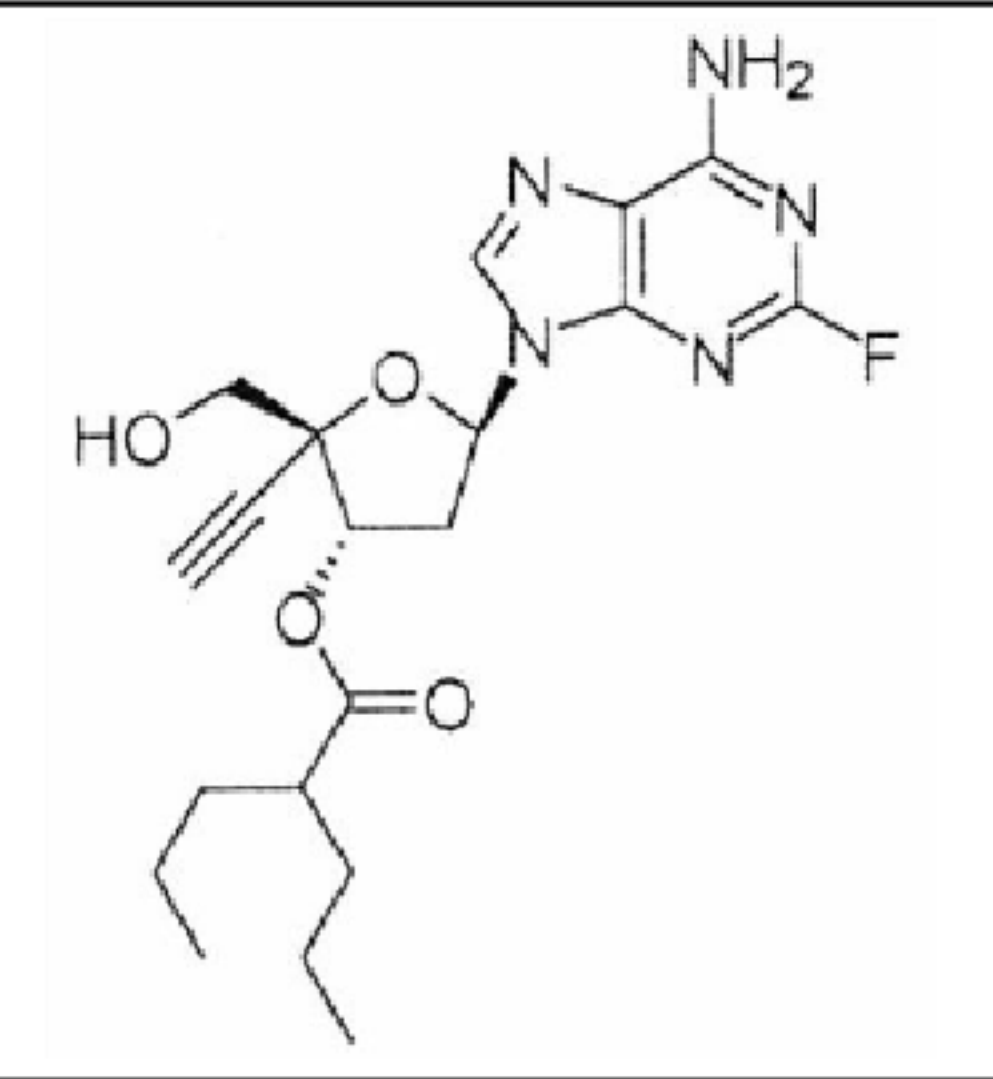
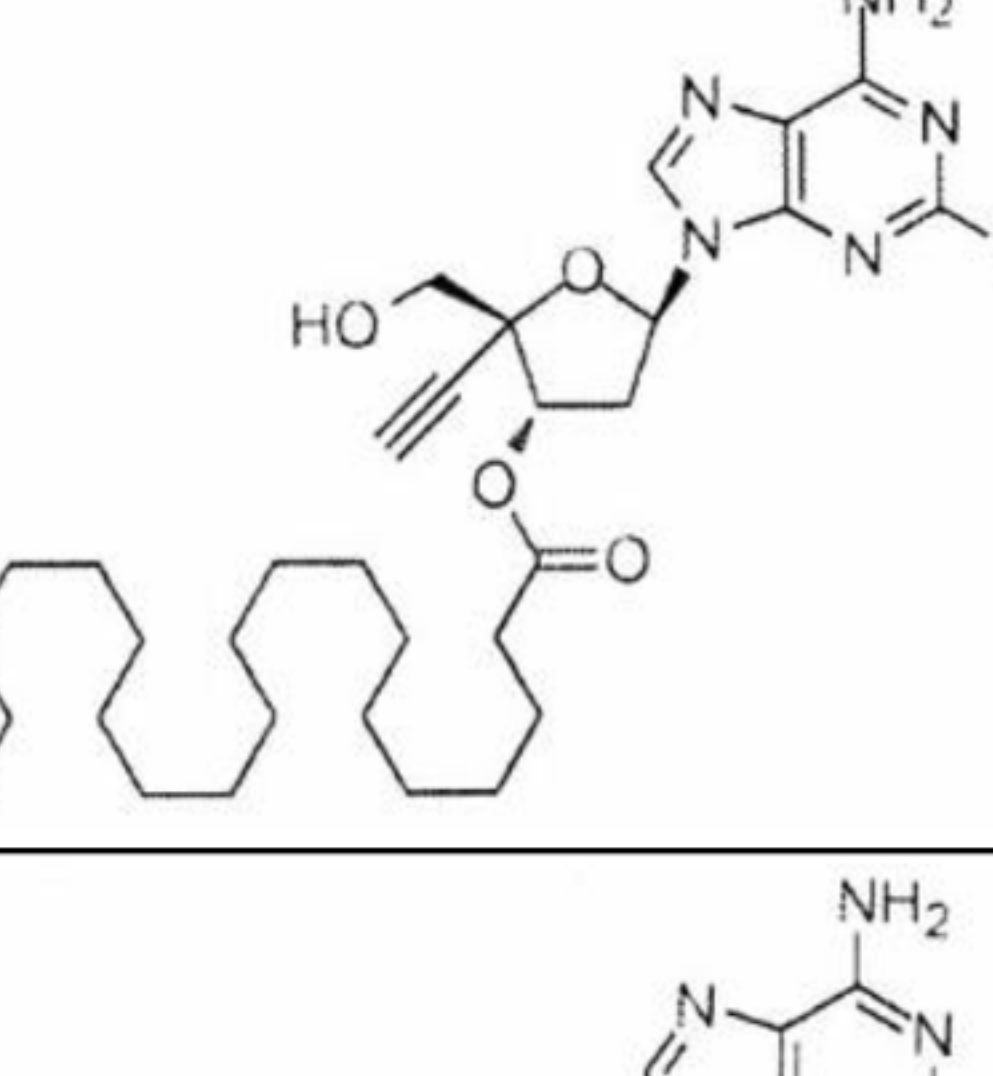
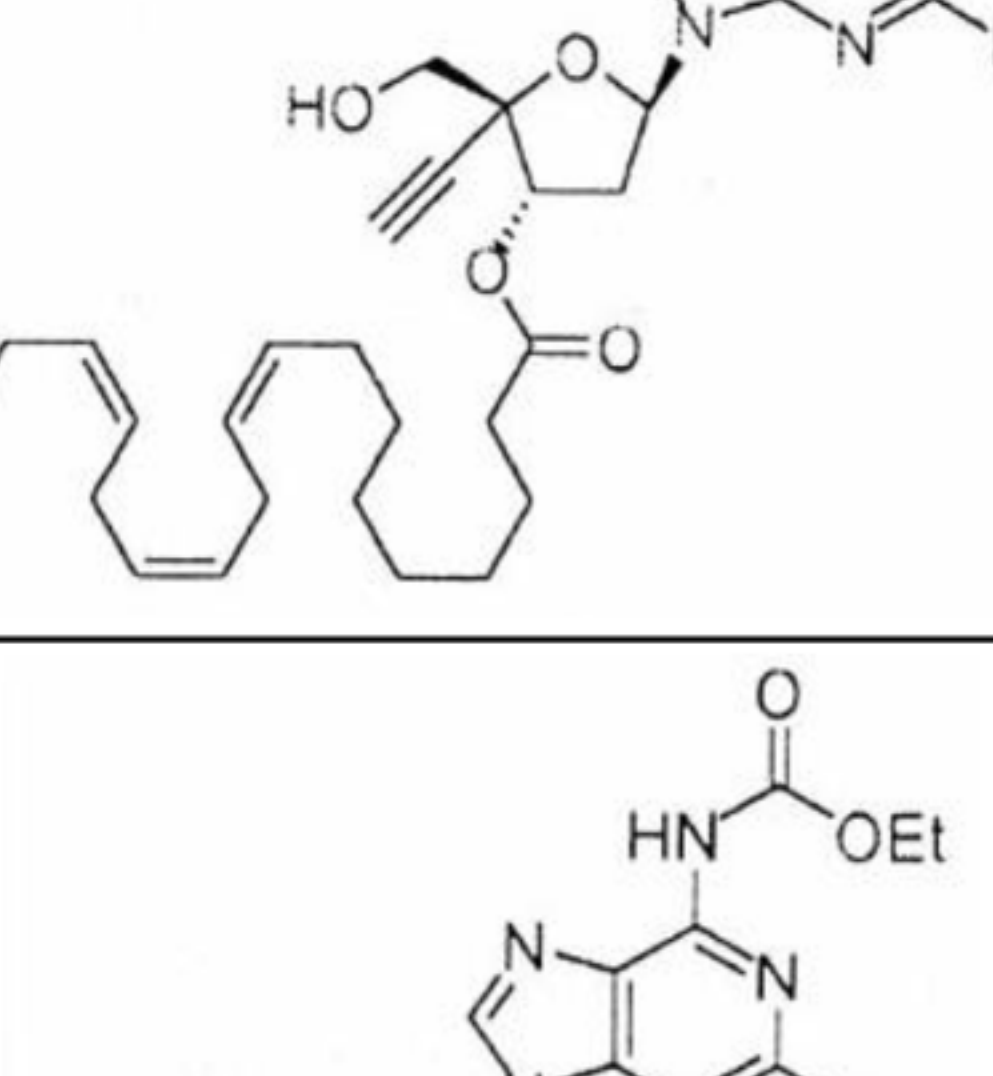
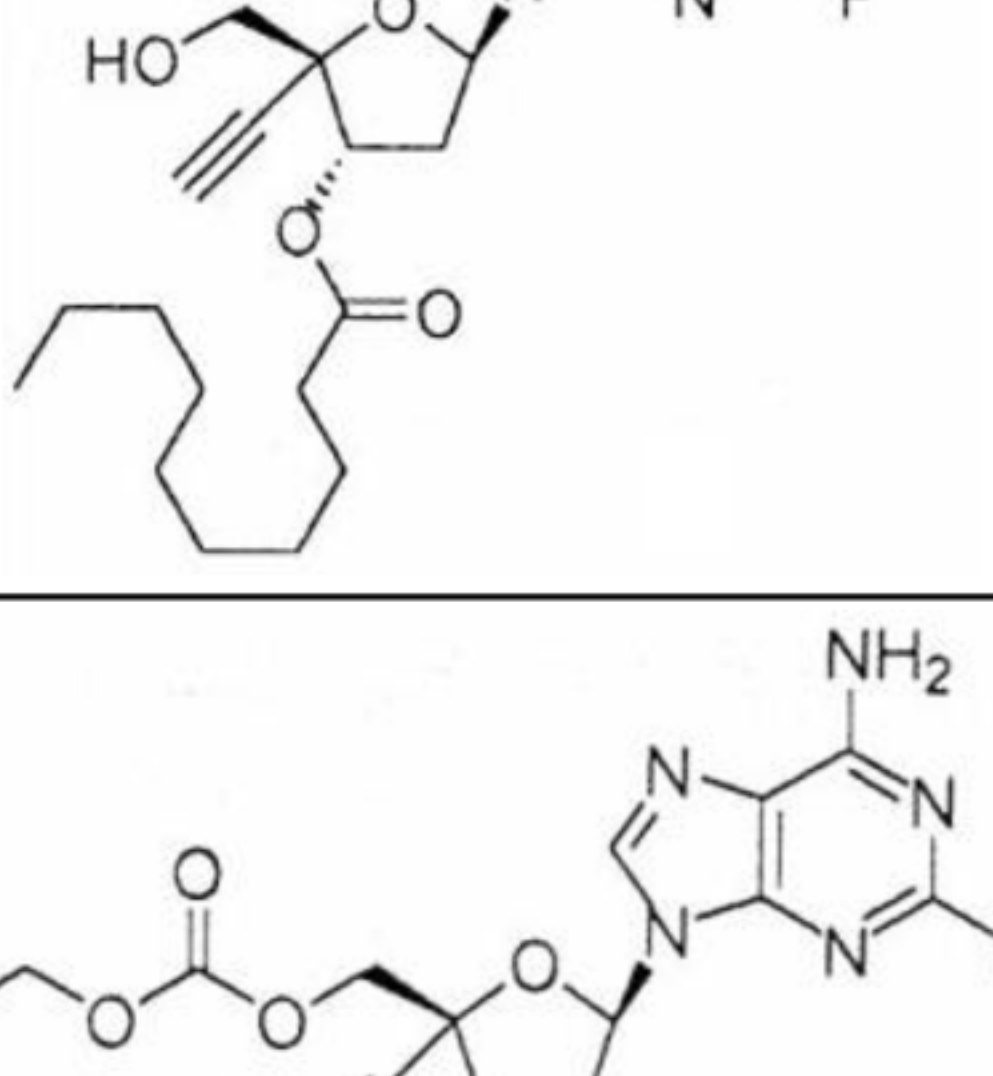
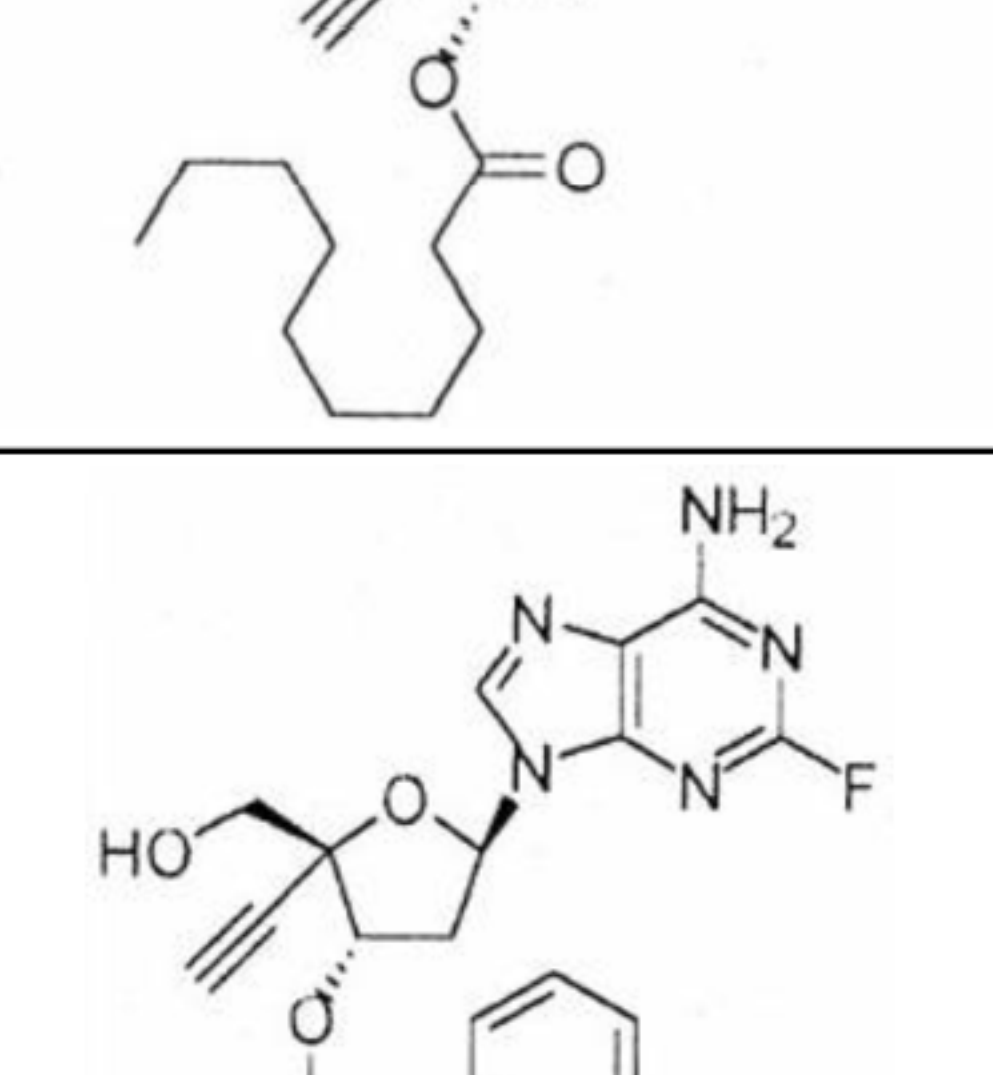
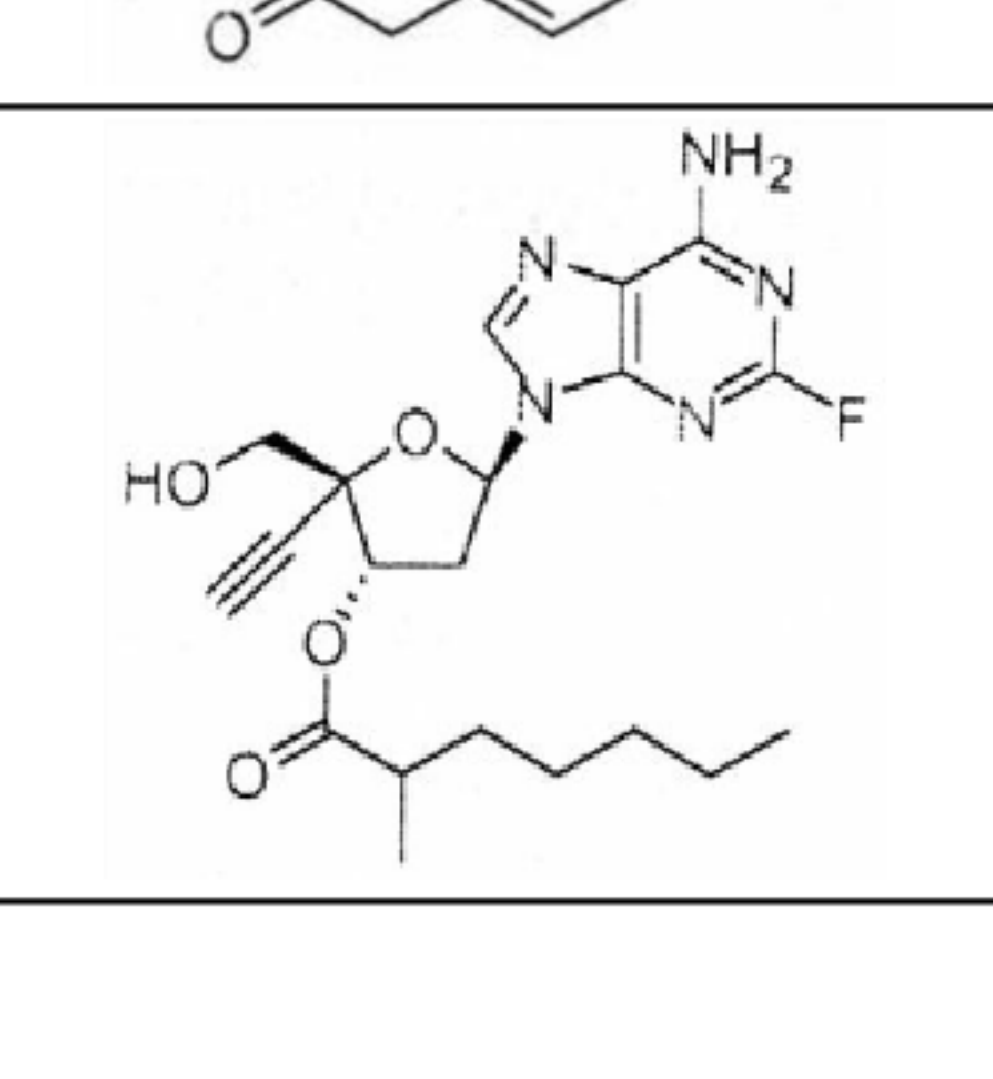
【0062】 較佳地，在式(Ia)及(IIa)之實施例中，R₄為-(CH₂)_e-(C₆)芳基，其中e為0或1至6範圍內之整數。在各種實施例中，e為1。在各種實施例中，e為4。在各種實施例中，-(C₆)芳基可視情況經-O-(C=O)-(C₁-C₄烷基)或(C₁-C₆)烷基中之一或多者取代。較佳取代基包括(CH₃)及-O-(C=O)-(C₁烷基)。

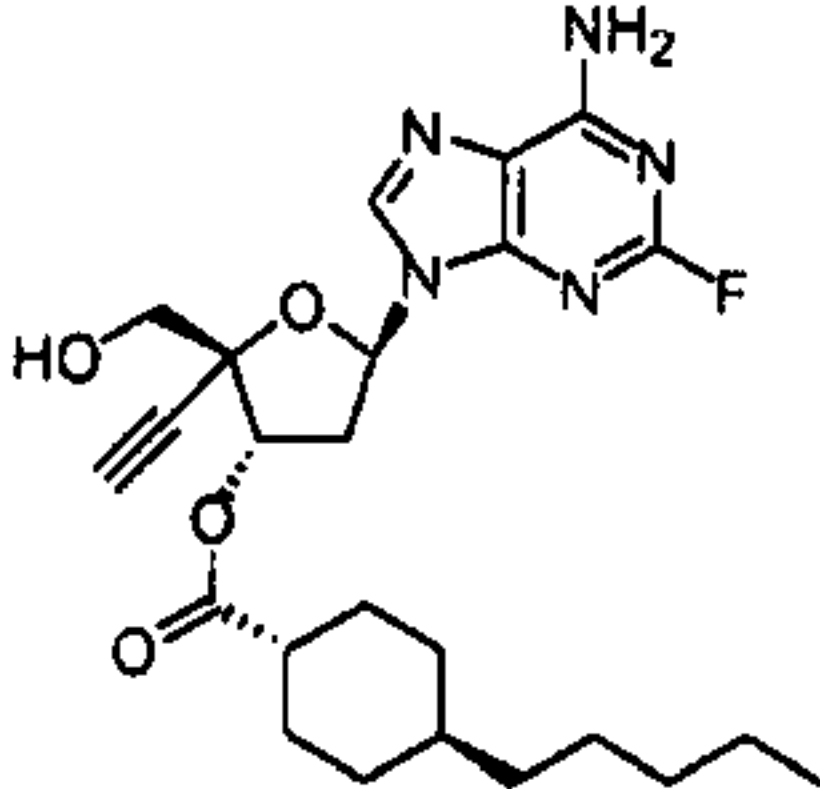
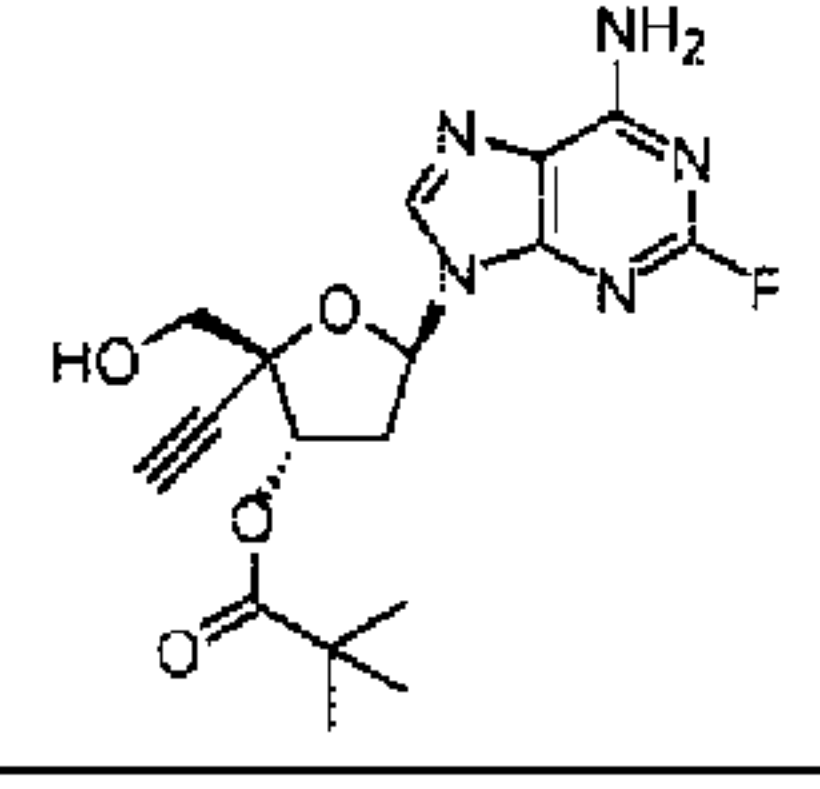
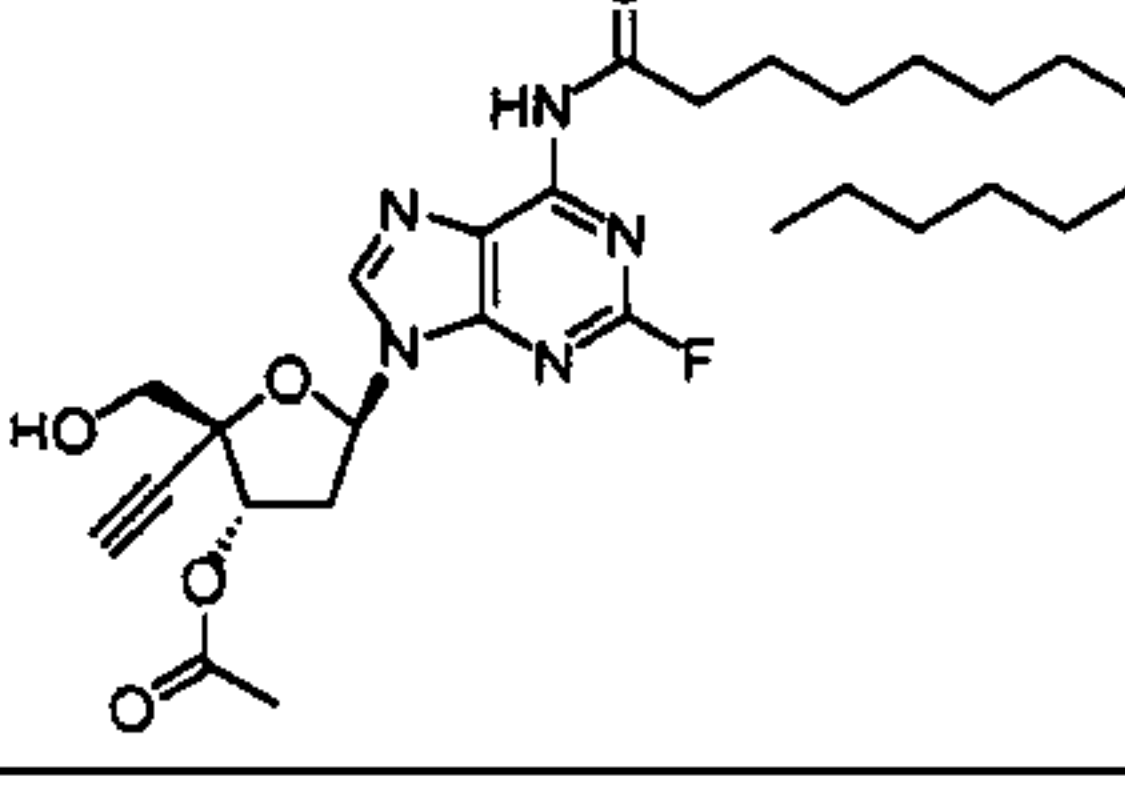
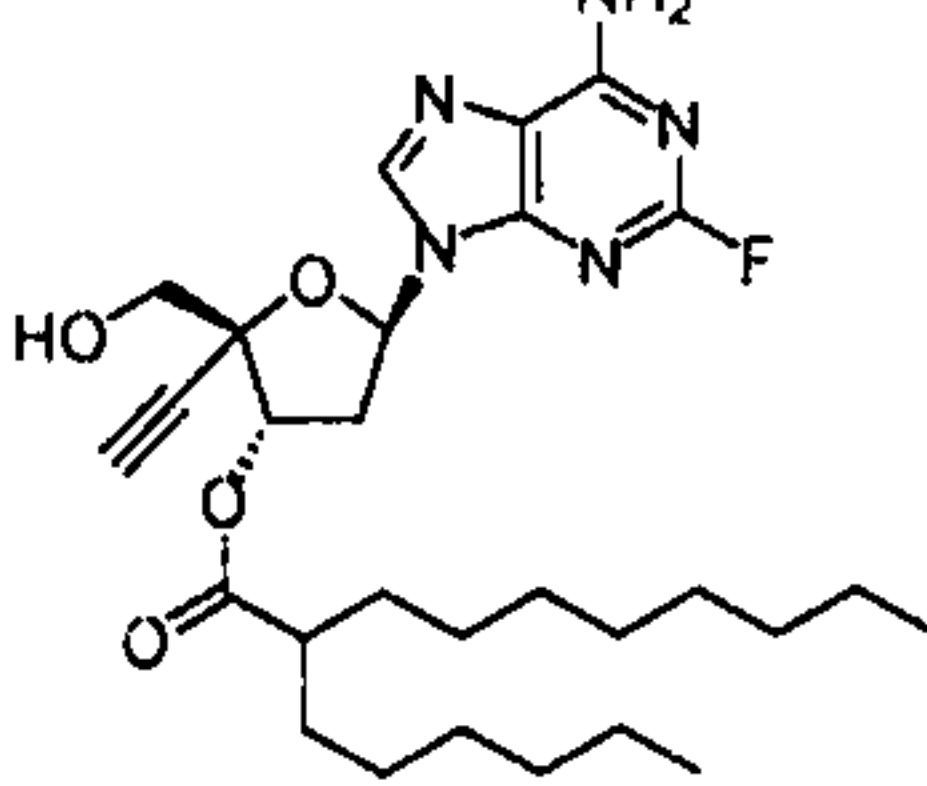
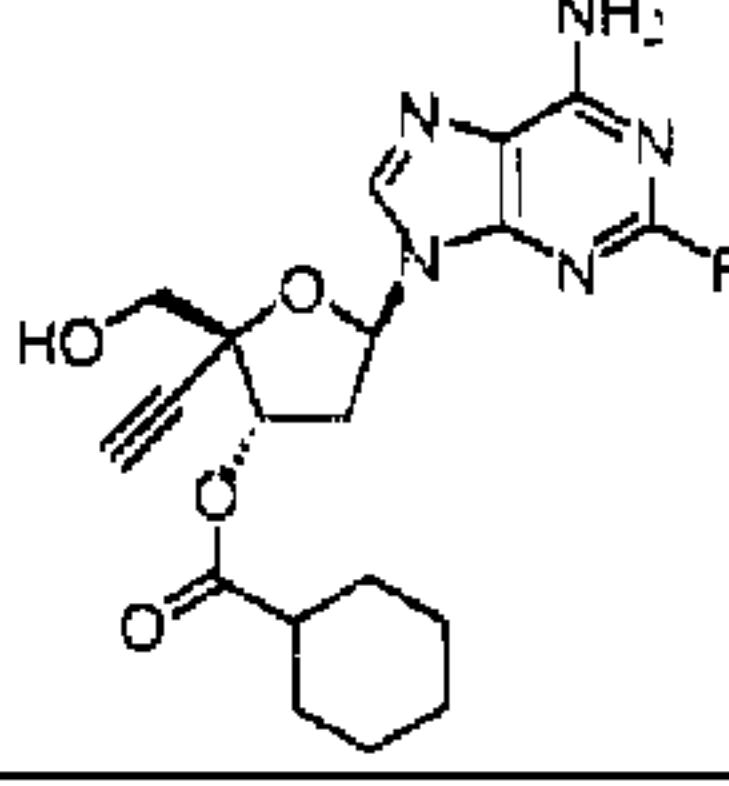
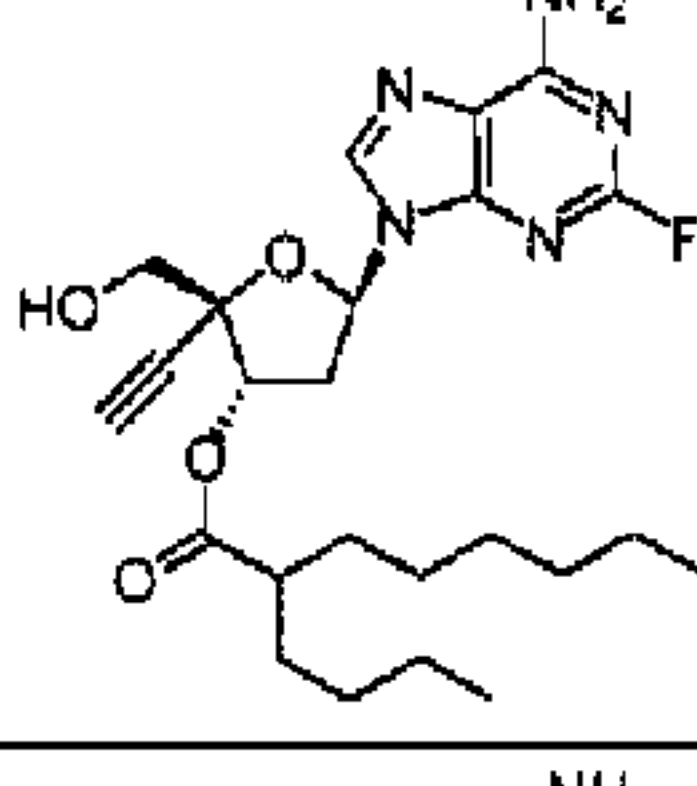
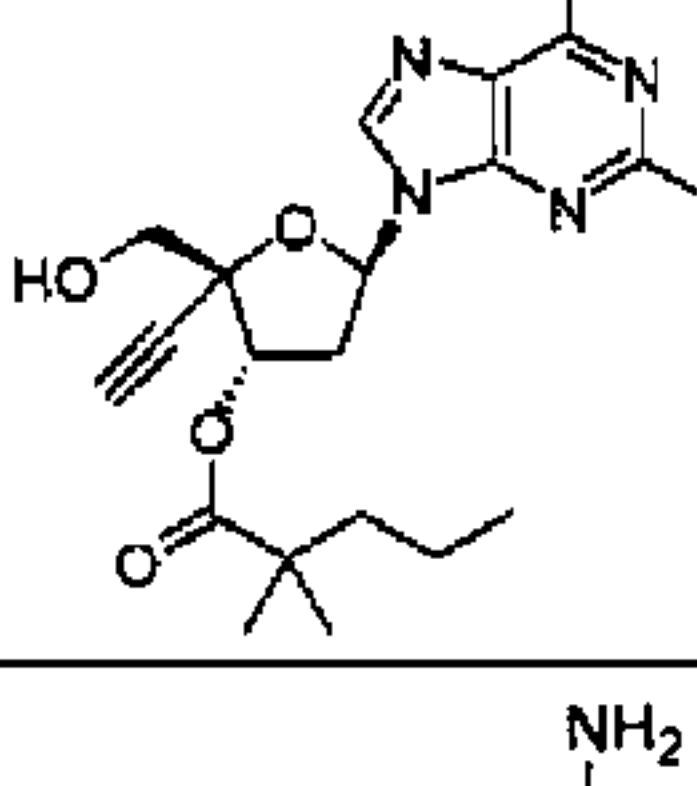
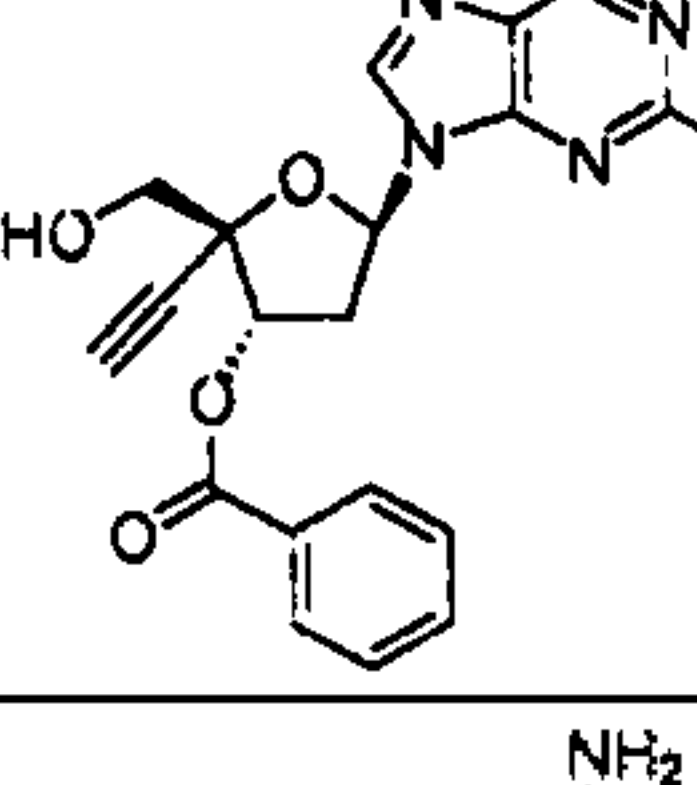
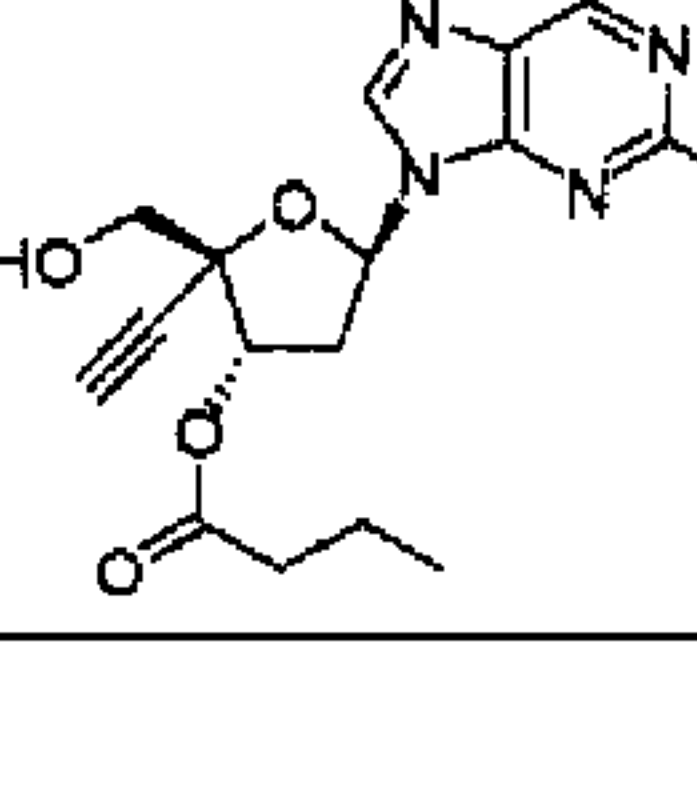
【0063】 在本發明之另一態樣中，本發明可涵蓋各種個別化合物。

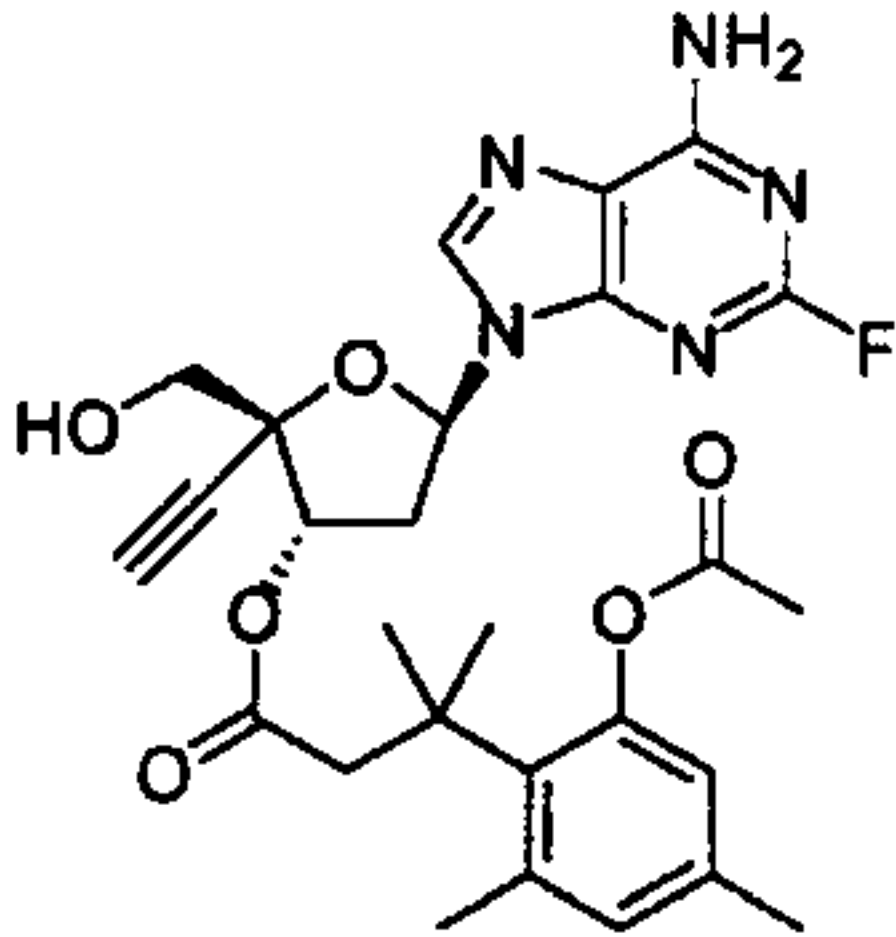
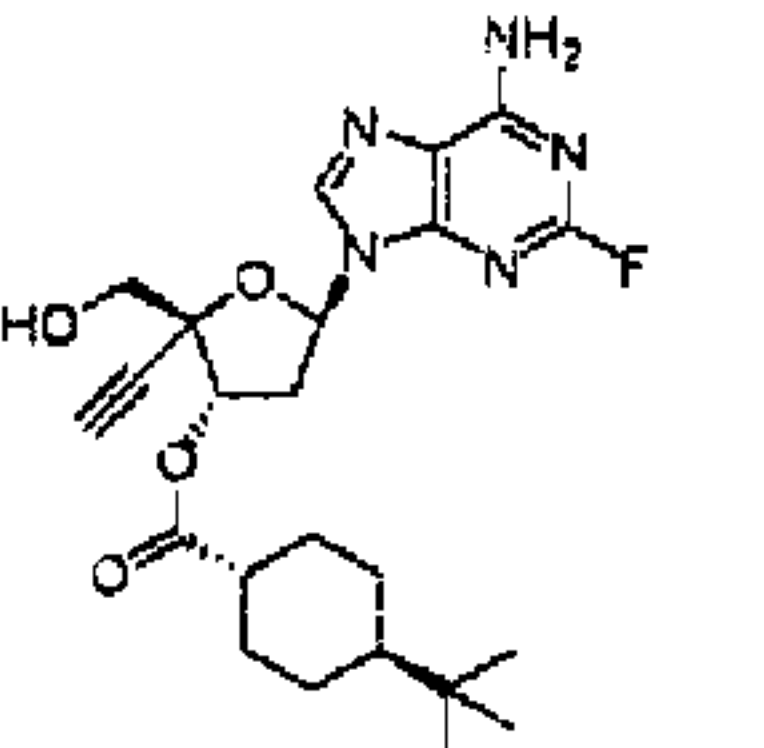
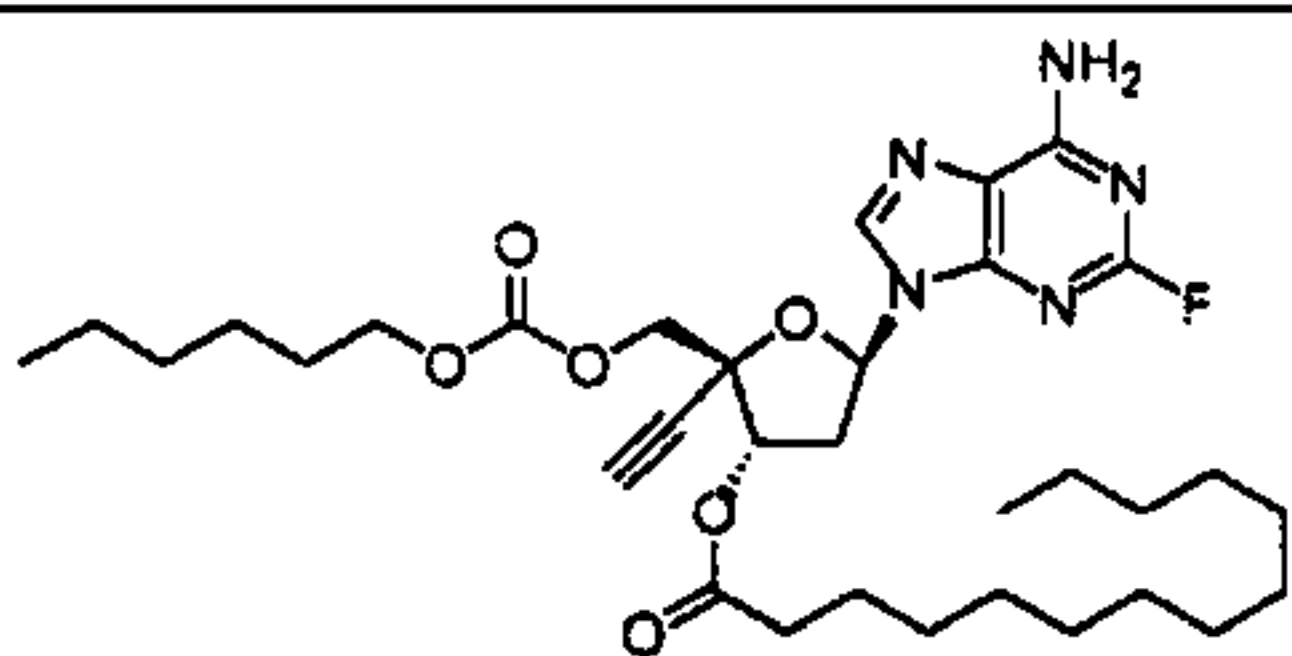
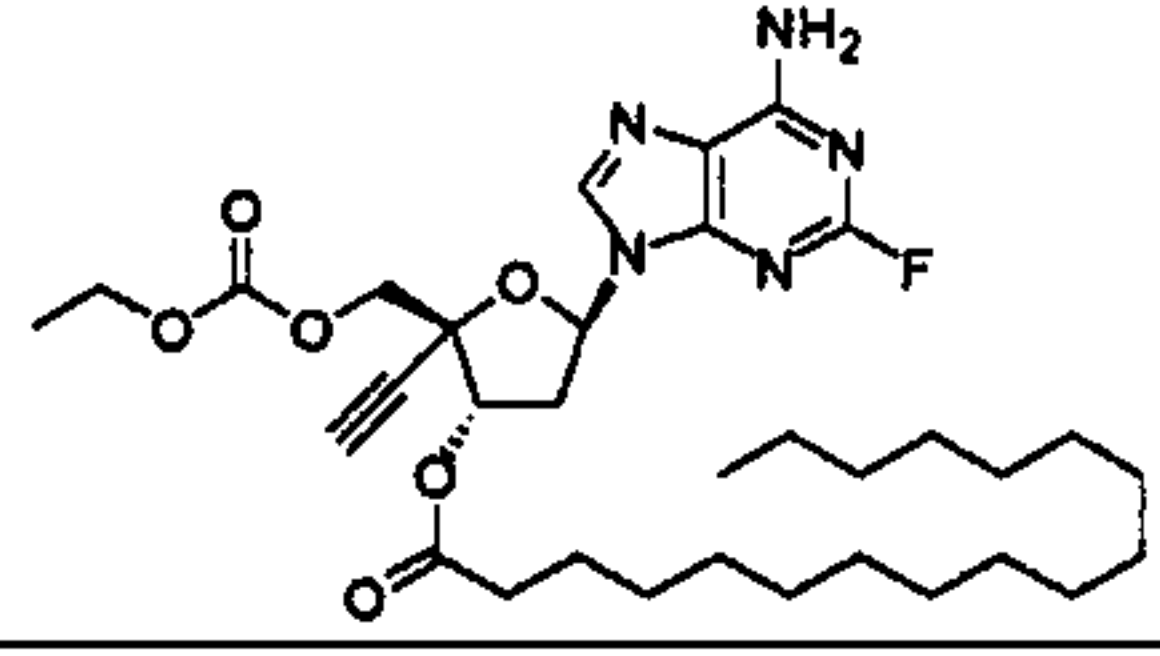
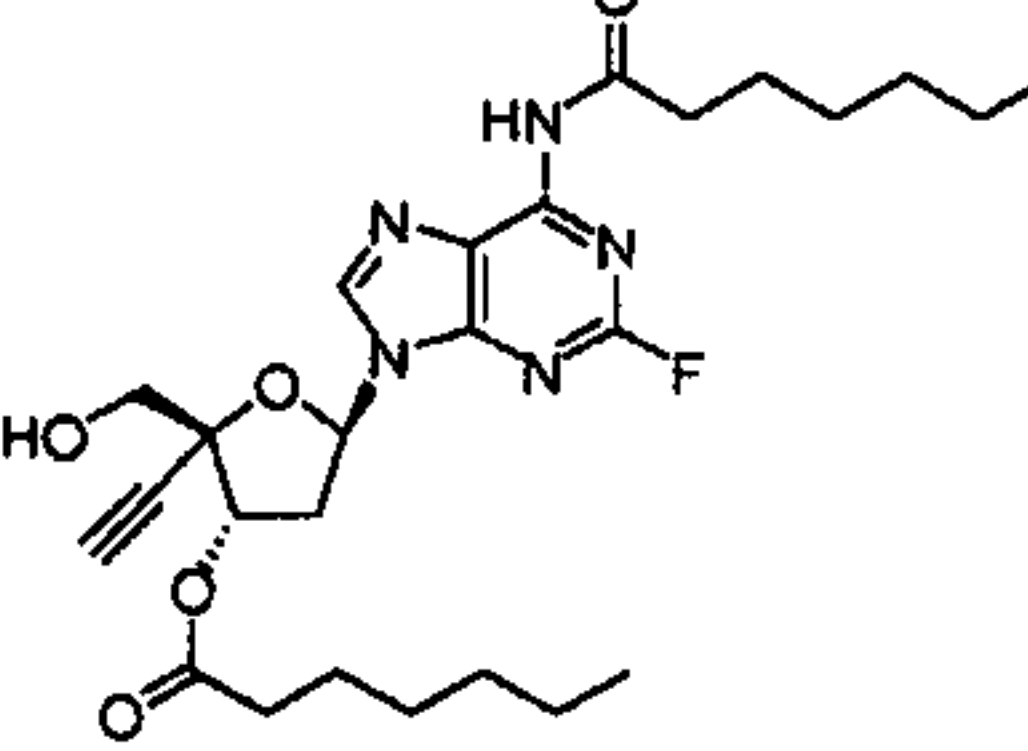
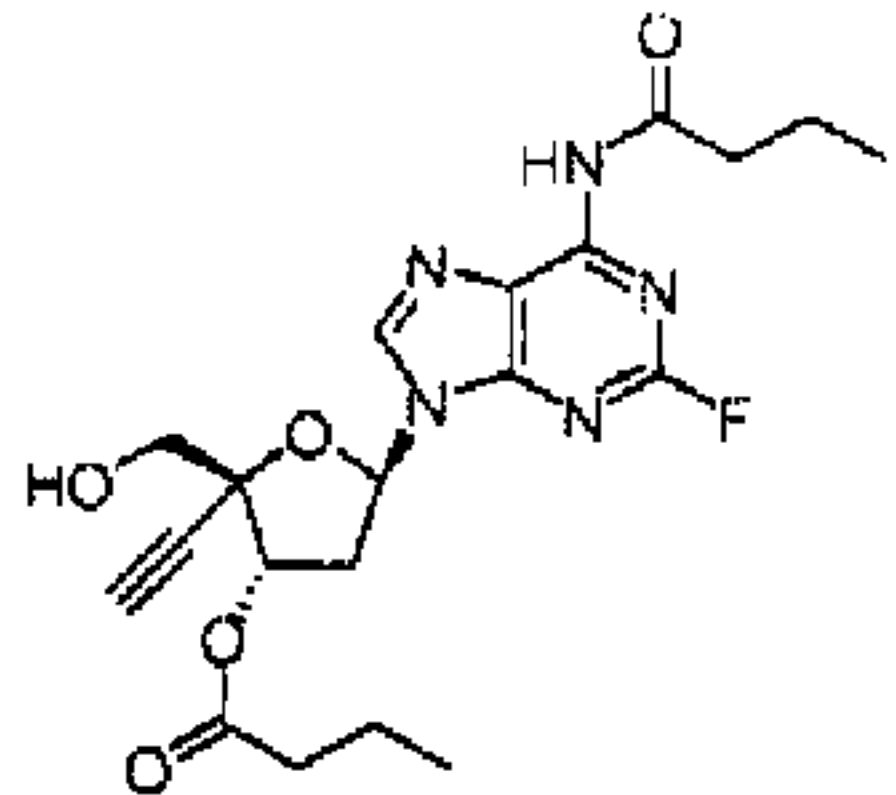
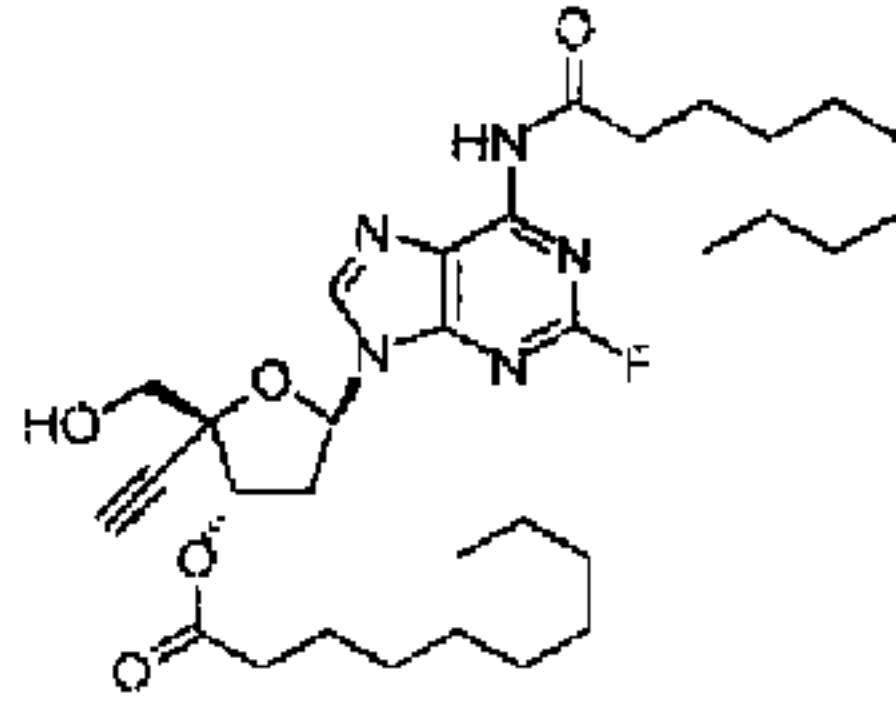
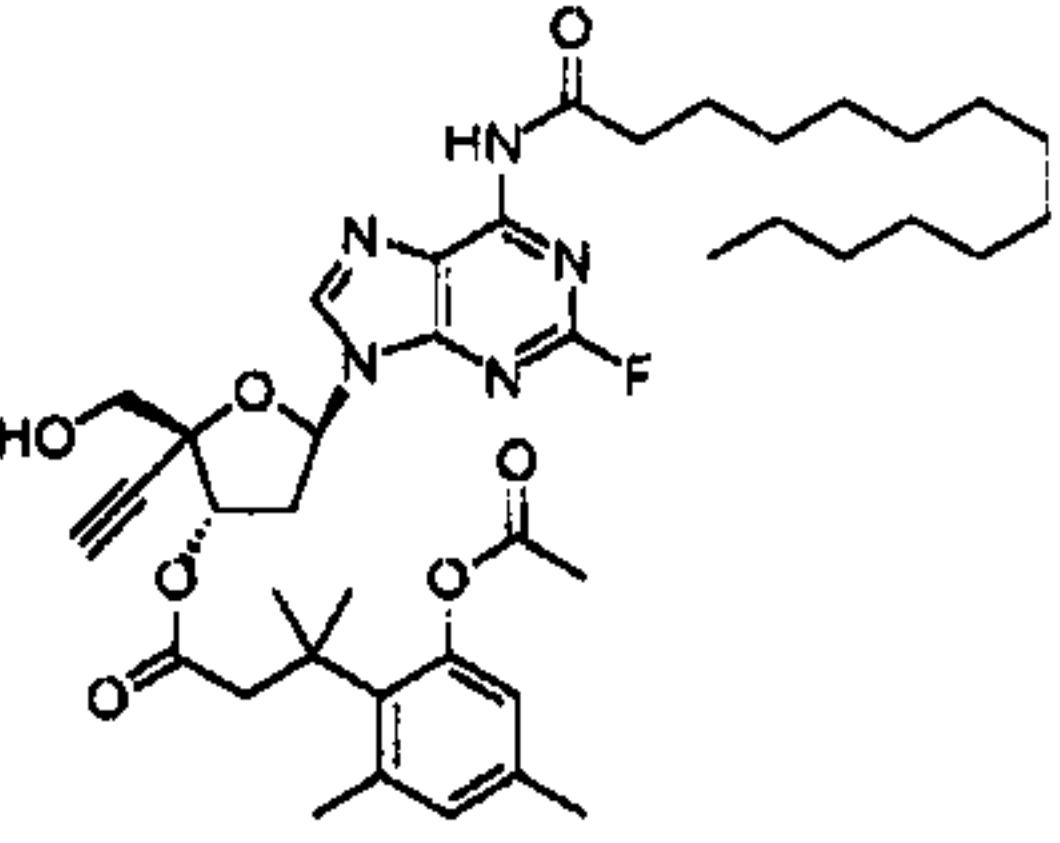
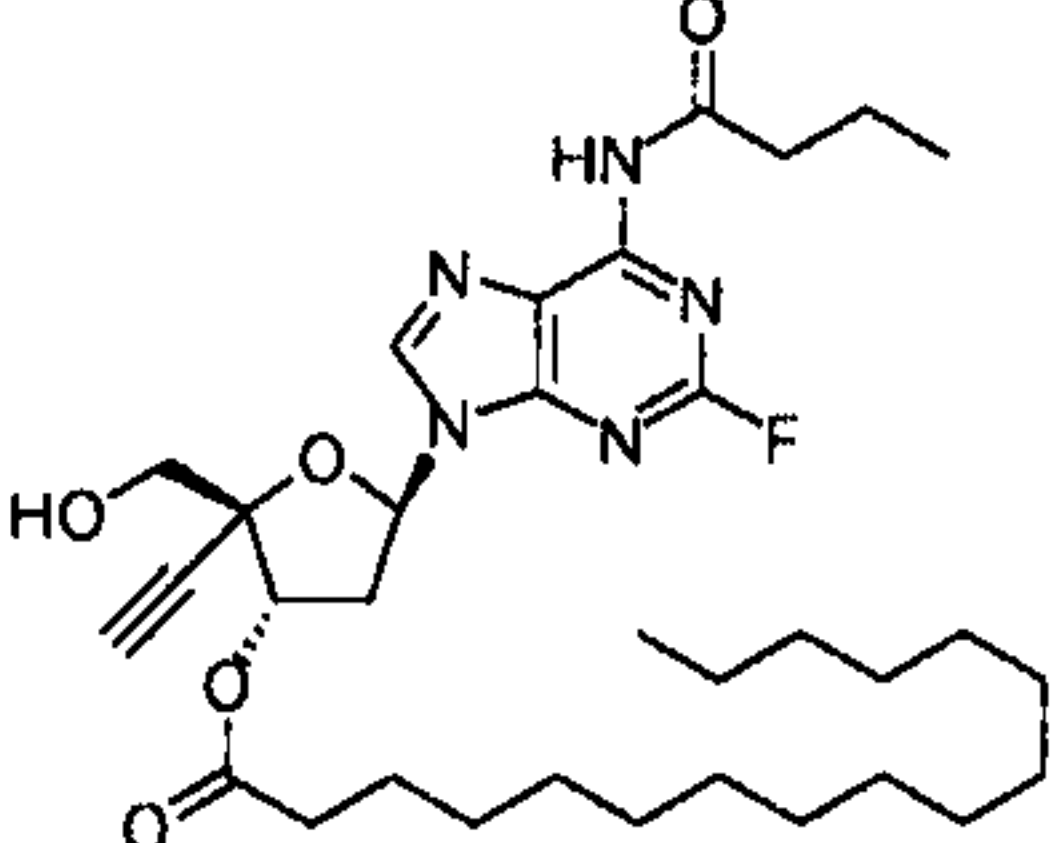
作為一實例，此類特定化合物可選自由(表1)組成之群：

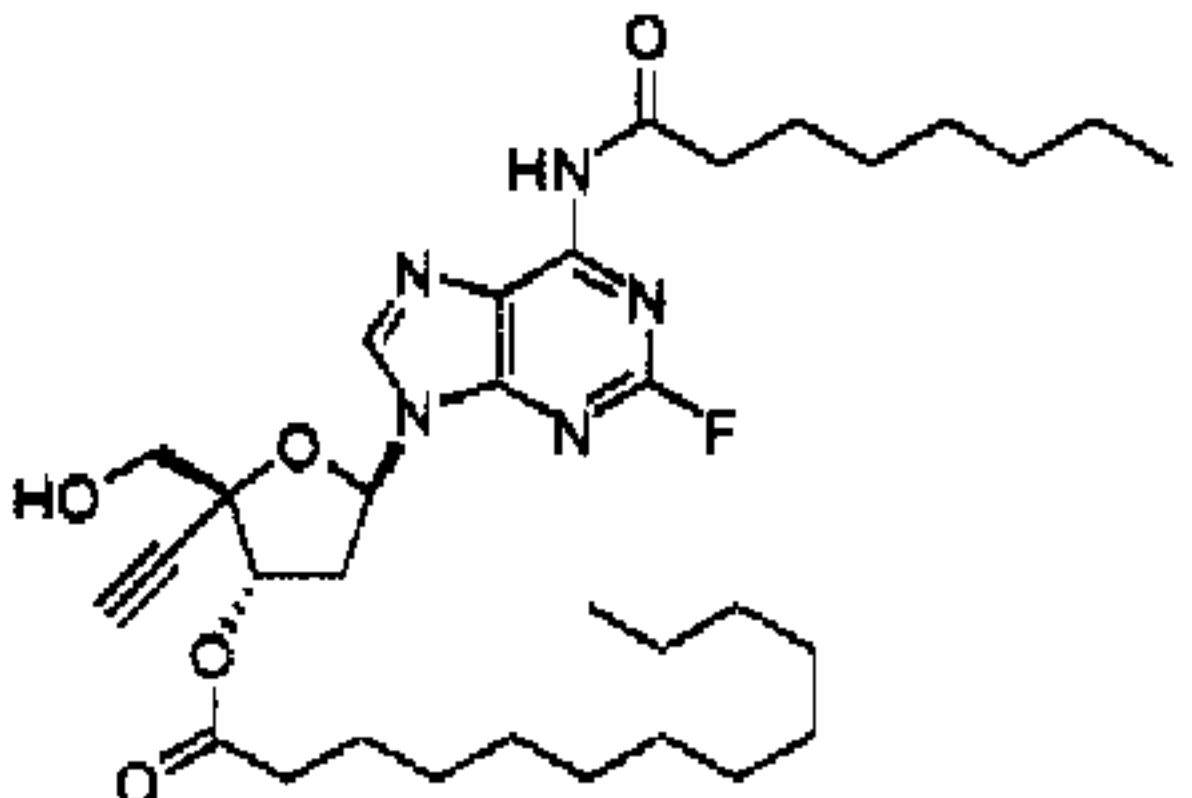
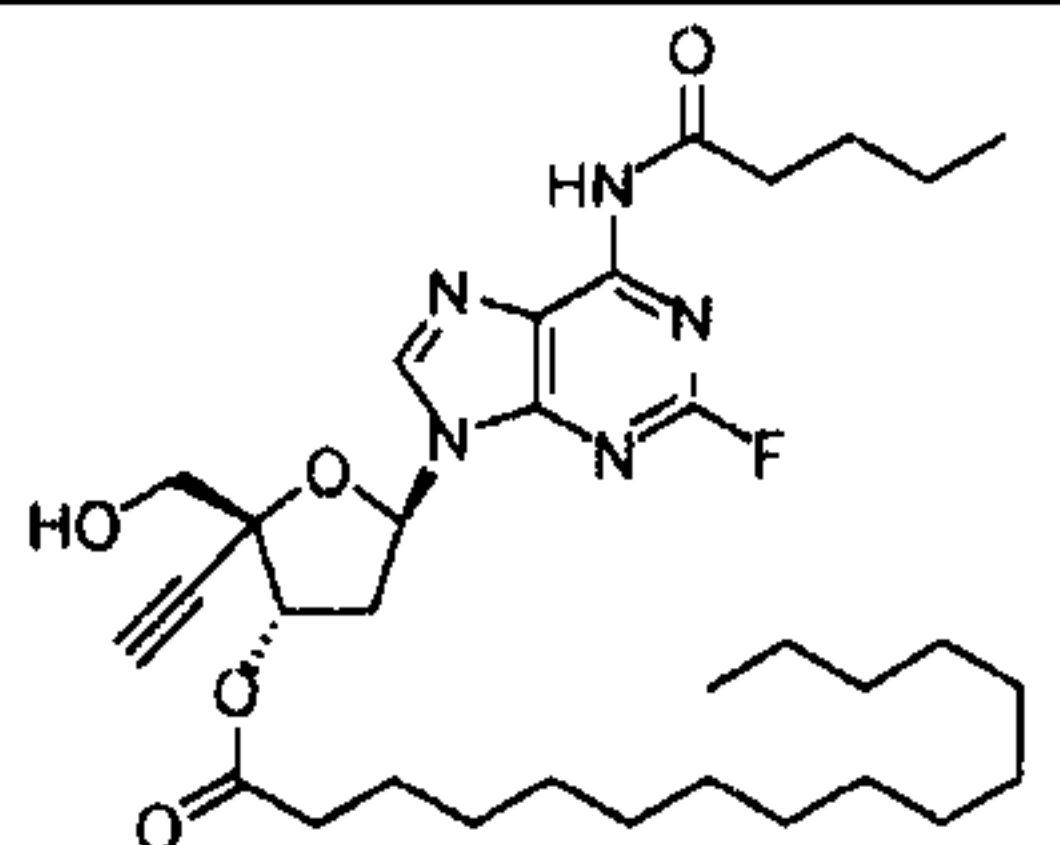
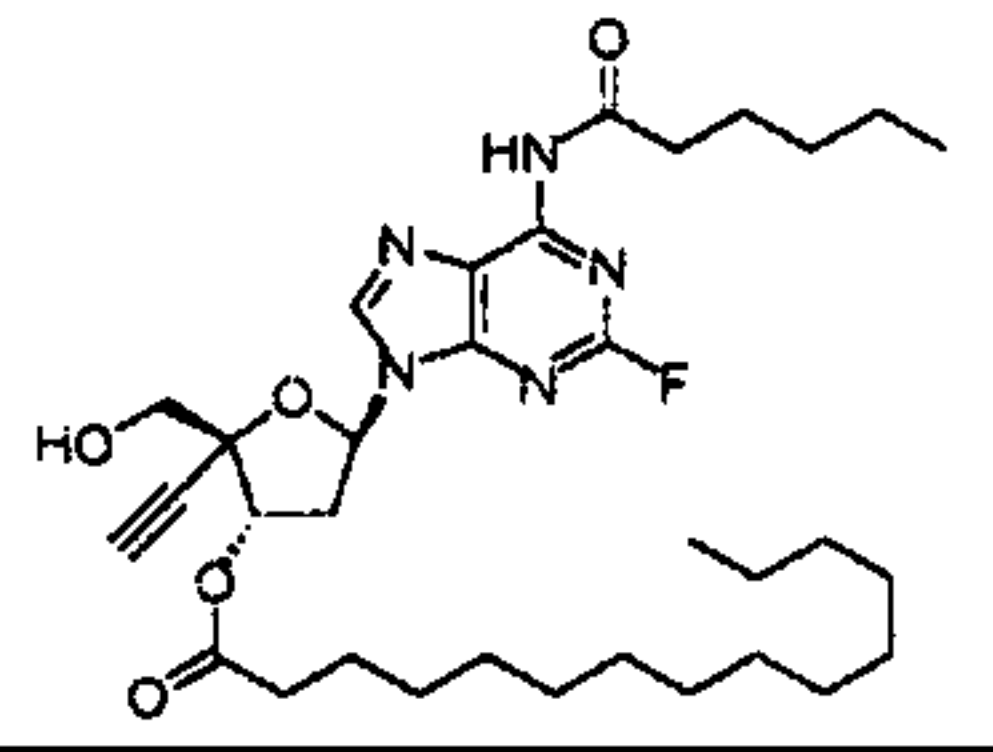
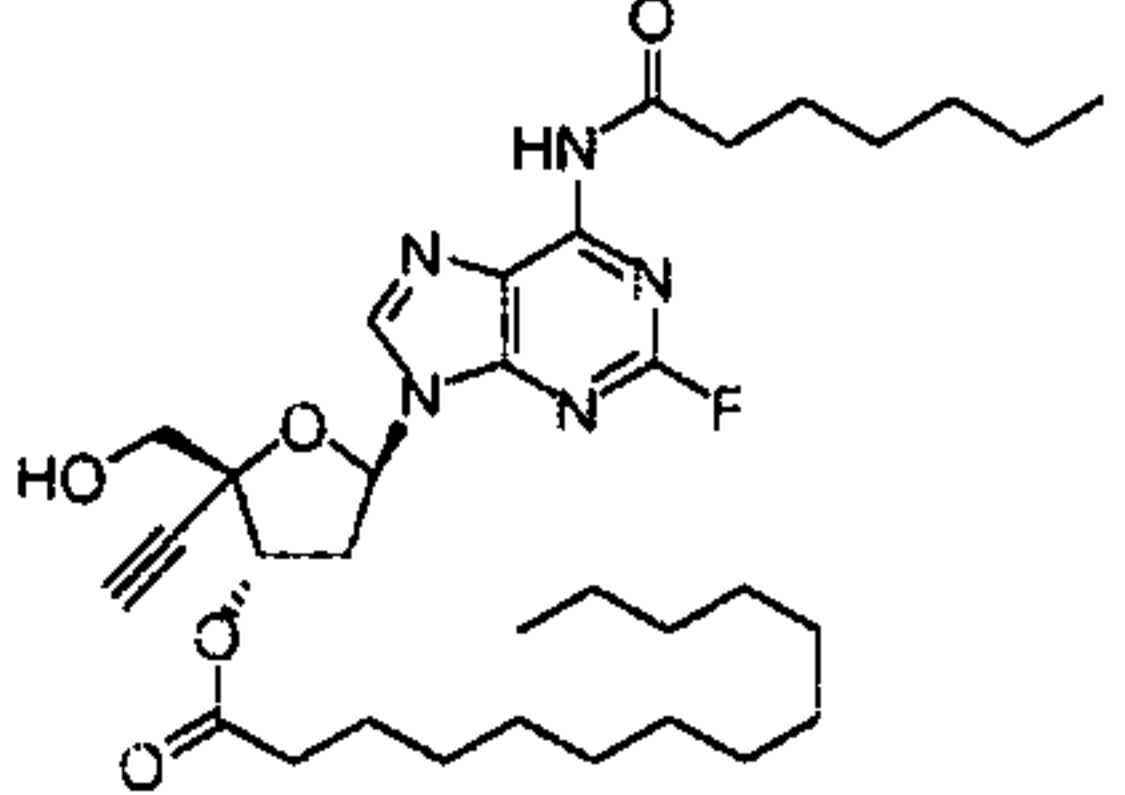
表1

實例	結構	化學名稱
1		乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
2		十四烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
3		癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

4	 Chemical structure of heptanoic acid derivative: A 2-ethynyl-2-(hydroxymethyl)-5-(6-amino-2-fluor-9H-purin-9-yl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dioxolane-4-carboxylic acid derivative with a heptyl ester group.	庚酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
5	 Chemical structure of 2-propylpentanoic acid derivative: A 2-ethynyl-2-(hydroxymethyl)-5-(6-amino-2-fluor-9H-purin-9-yl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dioxolane-4-carboxylic acid derivative with a 2-propylpentyl ester group.	2-丙基戊酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
6	 Chemical structure of eicosanoic acid derivative: A 2-ethynyl-2-(hydroxymethyl)-5-(6-amino-2-fluor-9H-purin-9-yl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dioxolane-4-carboxylic acid derivative with an eicosyl ester group.	二十烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
7	 Chemical structure of 9,12,15-octadecatrienoic acid derivative: A 2-ethynyl-2-(hydroxymethyl)-5-(6-amino-2-fluor-9H-purin-9-yl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dioxolane-4-carboxylic acid derivative with an 9Z,12Z,15Z-octadecatrienyl ester group.	十八碳-9,12,15-三烯酸(9Z,12Z,15Z)-(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
8	 Chemical structure of decanoic acid derivative: A 2-ethynyl-2-(hydroxymethyl)-5-(6-((ethoxycarbonyl)amino)-2-fluor-9H-purin-9-yl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dioxolane-4-carboxylic acid derivative with a decyl ester group.	癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-((乙氧基羰基)胺基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
9	 Chemical structure of decanoic acid derivative: A 2-ethynyl-2-(hydroxymethyl)-5-(6-amino-2-fluor-9H-purin-9-yl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dioxolane-4-carboxylic acid derivative with a decyl ester group.	癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯
10	 Chemical structure of 2-phenylacetic acid derivative: A 2-ethynyl-2-(hydroxymethyl)-5-(6-amino-2-fluor-9H-purin-9-yl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dioxolane-4-carboxylic acid derivative with a 2-phenylacetyl ester group.	2-苯基乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
11	 Chemical structure of 2-methylheptanoic acid derivative: A 2-ethynyl-2-(hydroxymethyl)-5-(6-amino-2-fluor-9H-purin-9-yl)-3-methoxy-3-methyl-1,3-dioxolane-4-carboxylic acid derivative with a 2-methylheptyl ester group.	2-甲基庚酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯

12		(1s,4S)-4-戊基環乙基-1-羧酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(經基甲基)四氫呋喃-3-基酯
13		特戊酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(經基甲基)四氫呋喃-3-基酯
14		乙酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四烷醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(經基甲基)四氫呋喃-3-基酯
15		2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(經基甲基)四氫呋喃-3-基酯
16		環己基羧酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(經基甲基)四氫呋喃-3-基酯
17		2-丁基辛酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(經基甲基)四氫呋喃-3-基酯
18		2,2-二甲基戊酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(經基甲基)四氫呋喃-3-基酯
19		苯甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(經基甲基)四氫呋喃-3-基酯
20		丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(經基甲基)四氫呋喃-3-基酯

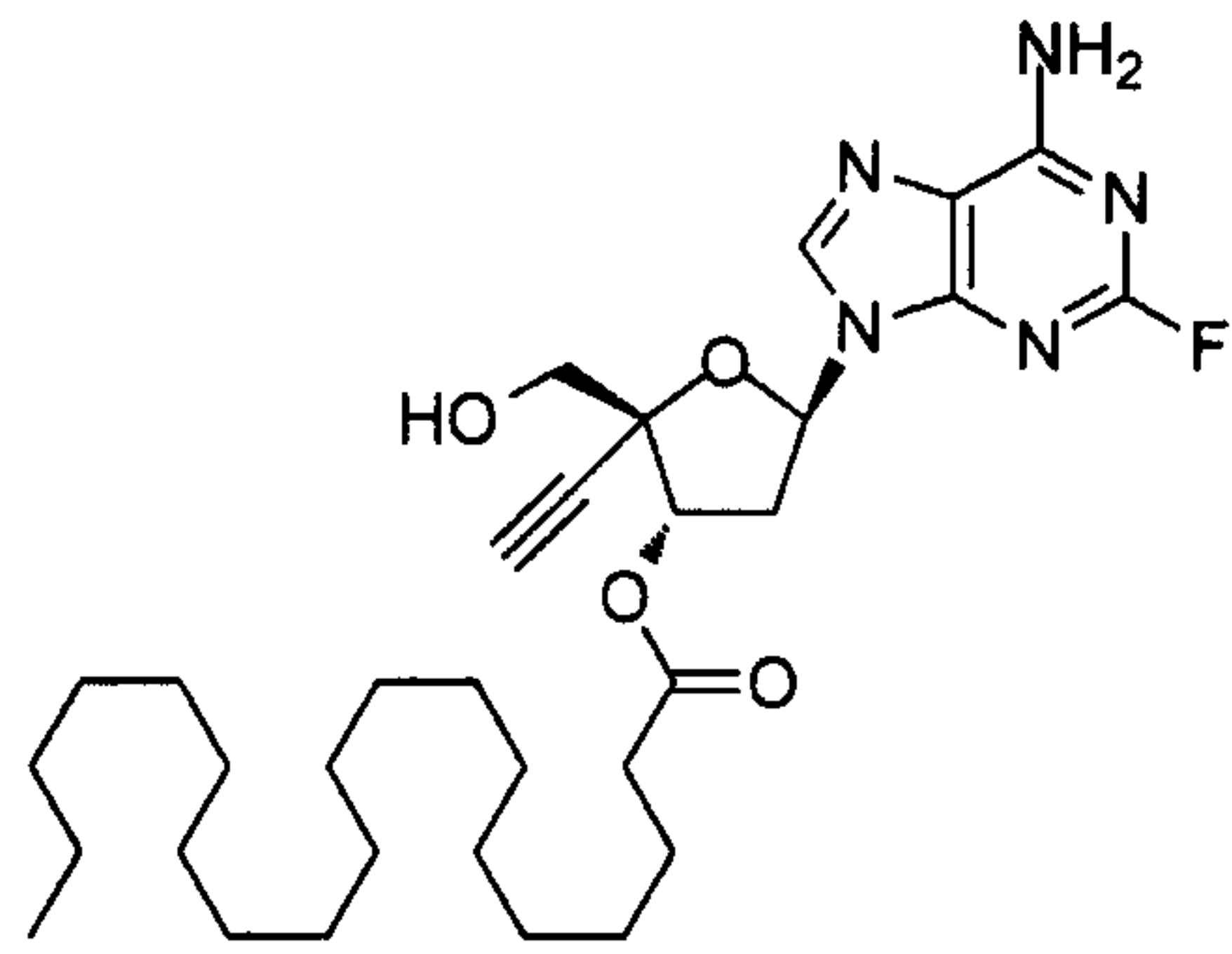
21		3-(2-乙酯氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸 (2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔 基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
22		(1r,4S)-4-(第三丁基環己基-1-羧酸(2R,3S,5R)-5- (6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲 基)四氢呋喃-3-基酯
23		十四烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9- 基)-2-乙炔基-2-(((己氧基)羰基)氧基)甲基)四氢 呋喃-3-基酯
24		硬脂酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9- 基)-2-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋 喃-3-基酯
25		庚酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-庚酯胺基- 9H-嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
26		丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁酯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9- 基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
27		癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸酯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9- 基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
28		3-(2-乙酯氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸 (2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四烷酯胺基- 9H-嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
29		十七烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁酯胺基-2-氟-9H-嘌 呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯

30		十三烷酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-辛醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
31		棕櫚酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-戊醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
32		十五烷酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-己醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
33		十四烷酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-庚醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

及其醫藥學上可接受之鹽。

【0064】 在一個實施例中，本發明涵蓋以上表1中所列出之各個別化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0065】 作為一實例，在一個較佳實施例中，本發明係關於一種以下式之化合物：



其為二十烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯及其醫藥學上可接受之鹽。最佳地，二十烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯作為游離鹼存在。

【0066】 根據本發明之一個實施例，提供一種包含式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在又一實施例中，化合物以非晶形式存在。在又一實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式。在又一實施例中，醫藥組合物呈非經腸形式。在又一實施例中，化合物作為噴霧乾燥分散液存在。

【0067】 根據本發明之一個實施例，提供一種治療個體之HIV感染之方法，該方法包含向該個體投與式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0068】 根據本發明之一個實施例，提供治療患者體中之HIV感染之方法，該方法包含向該個體投與如本文中所描述之醫藥組合物。

【0069】 根據本發明之一個實施例，提供一種預防處於罹患HIV感染風險下之個體之HIV感染的方法，該方法包含向該個體投與式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0070】 根據本發明之一個實施例，提供一種式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物用於製造用於治療HIV感染之藥劑的用途。

【0071】 根據本發明之一個實施例，提供一種式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物用於製造用於預防HIV感染之藥劑的用途。

【0072】 根據本發明之一個實施例，提供一種用於治療HIV感染之根據式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)之化合物。

【0073】 根據本發明之一個實施例，提供一種用於預防HIV感染之根據式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)之化合物。

【0074】 根據本發明之一個實施例，提供一種預防處於罹患HIV感染風險下之個體之HIV感染的方法，該方法包含向該個體投與如本文中所

描述之醫藥組合物。

【0075】此外，本發明之化合物可以具體幾何或立體異構形式存在。本發明涵蓋所有此類化合物，包括順異構體及反異構體、(-)-對映異構體及(+)-對映異構體、(R)-對映異構體及(S)-對映異構體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體、其外消旋混合物及其其他混合物，諸如屬於本發明之範疇內之對映異構性或非對映異構性增濃之混合物。額外不對稱碳原子可存在於諸如烷基之取代基中。所有此類異構體以及其混合物意欲包括於本發明中。

【0076】光學活性(R)-異構體及(S)-異構體及d及l異構體可使用對掌性合成組元或對掌性試劑製備，或使用習知技術解析。舉例而言，若需要本發明之化合物之具體對映異構體，則其可藉由不對稱合成或藉由使用對掌性助劑之衍生作用製備，在該使用對掌性助劑之衍生作用中，所得非對映體混合物經分離且助劑基團經裂解以提供純所需對映異構體。可替代地，在分子含有基本官能基(諸如胺基)或酸性官能基(諸如羧基)之情況下，非對映體鹽可由適當光學活性酸或鹼，隨後分解如此由此項技術中已知之分步結晶或層析手段形成之非對映異構體及隨後回收純對映異構體來形成。此外，使用層析採用視情況與化學衍生作用(例如，自胺形成胺基甲酸酯)組合之對掌性、靜止相來頻繁實現對映異構體及非對映異構體之分離。

【0077】在本發明之另一個實施例中提供一種式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物，其中該化合物或該化合物之鹽用於製造用於治療人類之HIV感染的藥劑。

【0078】在本發明之另一個實施例中提供一種式(I)、(Ia)、(II)及

(IIa)化合物，其中該化合物或該化合物之鹽用於製造用於預防人類之HIV感染的藥劑。

【0079】 在一個實施例中，含有式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物或其鹽之醫藥調配物為適用於非經腸投與之調配物。在另一實施例中，調配物為長效非經腸調配物。在又一實施例中，調配物為奈米粒子調配物。

【0080】 本發明之化合物及其鹽、溶劑合物或其醫藥學上可接受之其他衍生物可單獨或與其他治療劑組合採用。因此，在其他實施例中，治療及/或預防個體之HIV感染之方法除投與式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物以外進一步包含投與一或多種其他抗HIV活性藥劑。

【0081】 在此類實施例中，一或多種其他抗HIV活性藥劑選自由以下組成之群：齊多夫定(zidovudine)、地達諾新(didanosine)、拉米夫定(lamivudine)、紮西他濱(zalcitabine)、阿巴卡韋(abacavir)、司他夫定(stavudine)、阿丹弗(adefovir)、阿丹弗韋酯(adefovir dipivoxil)、福齊夫定(fozivudine)、托多西爾(todoxil)、安卓西他賓(emtricitabine)、阿洛夫定(alovudine)、胺多索韋(amdoxovir)、艾夫他濱(elvucitabine)、奈韋拉平(nevirapine)、地拉韋啉(delavirdine)、依法韋侖(efavirenz)、洛韋胺(loviride)、怡妙康(immunocal)、奧替普拉(oltipraz)、卡普拉林(capravirine)、樂斯瑞尼(lersivirine)、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、依曲韋林(etravirine)、沙奎那韋(saquinavir)、利托那韋(ritonavir)、茆地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、安普那韋(amprenavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、貝卡那韋(brecanavir)、地瑞那韋(darunavir)、阿紮那韋(atazanavir)、替拉那韋(tipranavir)、帕利那韋(palinavir)、拉西那韋(lasinavir)、恩夫韋地(enfuvirtide)、T-20、T-

1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068及BMS-626529、5-Helix、雷特格韋(raltegravir)、埃替格韋(elvitegravir)、都魯拉韋(dolutegravir)、卡伯拉韋(cabotegravir)、維克利諾(vicriviroc)(Sch-C)、Sch-D、TAK779、馬拉維若(maraviroc)、TAK449、地達諾新(didanosine)、替諾福韋(tenofovir)、洛匹那韋(lopinavir)及地瑞那韋(darunavir)。

【0082】因而，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)之本發明之化合物及任何其他醫藥活性劑可一起或分開投與，且當分開投與時投與可同時或依序、以任何次序進行。將選擇本發明之式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物及其他醫藥活性劑之量及相對投與時序以便達成所需組合治療效果。組合投與式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)之本發明之化合物及其鹽、溶劑合物、或其他醫藥學上可接受之衍生物與其他治療劑可藉由伴隨投與在以下中來組合：(1)包括兩種化合物之整體醫藥組合物；或(2)各自包含化合物中之一者的獨立醫藥組合物。替代地，組合可以依序方式分開投與，其中首先投與一種治療劑且其次投與另一種，或反過來。此類依序投與可在時間上接近或在時間上很遠。將選擇式(I)或(II)化合物、其鹽及其他醫藥活性劑之量及相對投與時序以便達成所需組合治療效果。

【0083】此外，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)之本發明之化合物可與一種或多種可適用於預防或治療HIV之其他藥劑組合使用。此類藥劑之實例包括：

核苷酸逆轉錄酶抑制劑，諸如齊多夫定、地達諾新、拉米夫定、紮西他濱、阿巴卡韋、司他夫定、阿丹弗、阿德福韋酯、福齊夫定、托多西爾、恩曲他濱、阿洛夫定、氨多索韋、艾夫他濱及類似藥劑；

非核苷酸逆轉錄酶抑制劑(包括具有抗氧化活性之試劑，諸如怡妙康、奧替普拉等)，諸如奈韋拉平、地拉韋定、依法韋侖、洛韋胺、怡妙康、奧替普拉、卡普拉林、樂斯瑞尼、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、依曲韋林及類似藥劑；

蛋白酶抑制劑，諸如沙奎那韋、利托那韋、茚地那韋、奈非那韋、安普那韋、夫沙那韋、貝卡那韋、地瑞那韋、阿紮那韋、替拉那韋、帕利那韋、拉西那韋及類似藥劑；

進入、附接及融合抑制劑，諸如恩夫韋地(T-20)、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068、BMS-626529、5-Helix及類似藥劑；

整合酶抑制劑，諸如雷特格韋、埃替格韋、比克替拉韋(bictegravir)、都魯拉韋、卡伯拉韋及類似試劑；

成熟抑制劑，諸如PA-344及PA-457，及類似藥劑；及

CXCR4及/或CCR5抑制劑，諸如維克維若(Sch-C)、Sch-D、TAK779、馬拉維若(UK 427,857)、TAK449，以及揭示於WO 02/74769、PCT/US03/39644、PCT/US03/39975、PCT/US03/39619、PCT/US03/39618、PCT/US03/39740及PCT/US03/39732中之彼等藥物，及類似試劑。

【0084】 可與本發明之化合物組合使用其他組合，例如由Biktarvy®提供商購之(比替拉韋/安卓西他賓/田諾弗/艾拉酚胺)。

【0085】 其中本發明化合物可與一或多種適用於預防或治療HIV之藥劑組合使用的其他實例見於表2中。

表2：

FDA批准	品牌名稱	通用名稱	製造商
核苷逆轉錄酶抑制劑(NRTI)			
1987	Retrovir	齊多夫定、疊氮胸苷 (azidothymidine)、AZT、ZDV	GlaxoSmithKline
1991	Videx	地達諾新、雙脫氧肌苷 (dideoxyinosine)、ddI	Bristol-Myers Squibb
1992	Hivid	紮西他濱、雙脫氧胞苷 (dideoxycytidine)、ddC	Roche Pharmaceuticals
1994	Zerit	司他夫定、d4T	Bristol-Myers Squibb
1995	Epivir	拉米夫定、3TC	GlaxoSmithKline
1997	Combivir	拉米夫定+齊多夫定	GlaxoSmithKline
1998	Ziagen	阿巴卡韋硫酸酯(abacavir sulfate)、ABC	GlaxoSmithKline
2000	Trizivir	阿巴卡韋 + 拉米夫定 + 齊多夫定	GlaxoSmithKline
2000	Videx EC	包覆腸溶包衣之地達諾新、ddI EC	Bristol-Myers Squibb
2001	Viread	反丁烯二酸替諾福韋雙索酯 (tenofovir disoproxil fumarate)、 TDF	Gilead Sciences
2003	Emtriva	安卓西他賓、FTC	Gilead Sciences
2004	Epzicom	阿巴卡韋 + 拉米夫定	GlaxoSmithKline
2004	Truvada	安卓西他賓、+反丁烯二酸替諾 福韋雙索酯	Gilead Sciences
非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)			
1996	Viramune	奈韋拉平、NVP	Boehringer Ingelheim
1997	Rescriptor	地拉韋啉、DLV	Pfizer
1998	Sustiva	依法韋侖、EFV	Bristol-Myers Squibb
2008	Intelence	依曲韋林	Tibotec Therapeutics
蛋白酶抑制劑 (PI)			
1995	Invirase	沙喹那韋甲磺酸酯、SQV	Roche Pharmaceuticals
1996	Norvir	利托那韋、RTV	Abbott Laboratories
1996	Crixivan	茚地那韋、IDV	Merck

1997	Viracept	奈非那韋甲磺酸酯、NFV	Pfizer
1997	Fortovase	沙奎那韋(不再出售)	Roche Pharmaceuticals
1999	Agenerase	安普那韋、APV	GlaxoSmithKline
2000	Kaletra	洛匹那韋 + 利托那韋、LPV/RTV	Abbott Laboratories
2003	Reyataz	阿紮那韋硫酸酯、ATV	Bristol-Myers Squibb
2003	Lexiva	夫沙那韋鈣、FOS-APV	GlaxoSmithKline
2005	Aptivus	替拉那韋(tripranavir)、TPV	Boehringer Ingelheim
2006	Prezista	地瑞那韋	Tibotec Therapeutics
融合抑制劑			
2003	Fuzeon	恩夫韋地、T-20	Roche Pharmaceuticals & Trimeris
進入抑制劑			
2007	Selzentry	馬拉維若	Pfizer
整合酶抑制劑			
2007	Isentress	雷特格韋	Merck
2013	Tivicay	都魯拉韋	ViiV Healthcare
---	---	卡伯拉韋	

【0086】 本發明化合物與HIV藥劑之組合範疇不限於上文所提及之彼等物，但原則上包括與適用於治療及/或預防HIV之任何醫藥組合物之任何組合。如所指出，在此類組合中，本發明之化合物及其他HIV藥劑可分開或結合投與。此外，一種藥劑可在投與其他試劑之前、與其同時或在其之後。

【0087】 本發明可與適用作藥理學增強劑之一或多種藥劑組合以及在含或不含用於預防或治療HIV之額外化合物的情況下使用。此類藥理學增強劑(或藥代動力學輔助劑)之實例包括但不限於利托那韋、GS-9350及SPI-452。

【0088】 利托那韋為10-羥基-2-甲基-5-(1-甲基乙基)-1-1[2-(1-甲基乙基)-4-噻唑基]-3,6-二側氧基-8,11-雙(苯基甲基)-2,4,7,12-四氮雜十三烷

-13-酸、5-噻唑基甲基酯、[5S-(5S*,8R*,10R*,11R*)]且可作為Norvir自Abbott Laboratories of Abbott park, Illinois購得。利托那韋為與用於治療HIV感染之其他抗逆轉錄病毒試劑一起指示之HIV蛋白酶抑制劑。利托那韋亦抑制P450介導之藥物代謝以及P-糖蛋白(Pgp)細胞運輸系統，藉此導致生物內之活性化合物之濃度增加。

【0089】 GS-9350為由Gilead Sciences of Foster City California研發作為藥理學增強劑之化合物。

【0090】 SPI-452為由Sequoia Pharmaceuticals of Gaithersburg, Maryland研發作為藥理學增強劑之化合物。

【0091】 在本發明之一個實施例中，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物與利托那韋組合使用。在一個實施例中，組合為經口固定劑量組合。在另一實施例中，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物經調配為長效非經腸注射劑且利托那韋經調配為經口組合物。在一個實施例中，含有式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物之套組經調配為長效非經腸注射劑且利托那韋經調配為經口組合物。在另一實施例中，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物經調配為長效非經腸劑且利托那韋經調配為可注射組合物。在一個實施例中，含有式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物之套組經調配為長效非經腸注射劑且利托那韋經調配為可注射組合物。

【0092】 在本發明之另一實施例中，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物係與GS-9350組合。在一個實施例中，組合為經口固定劑量組合。在另一實施例中，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物經調配為長效非經腸注射劑且GS-9350經調配為經口組合物。在一個實施例中，提供一種含有經調配為長效非經腸注射劑之式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物及經調配為經口組合

物之GS-9350的套組。在另一實施例中，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物經調配為長效非經腸劑且GS-9350經調配為可注射組合物。在一個實施例中，含有式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物之套組經調配為長效非經腸注射劑且GS-9350經調配為可注射組合物。

【0093】 在本發明之一個實施例中，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物與SPI-452組合使用。在一個實施例中，組合為經口固定劑量組合。在另一實施例中，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物經調配為長效非經腸注射劑且SPI-452經調配為經口組合物。在一個實施例中，提供一種含有經調配為長效非經腸注射劑之式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物及調配為經口組合物之SPI-452的套組。在另一實施例中，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物經調配為長效非經腸劑且SPI-452經調配為可注射組合物。在一個實施例中，提供一種含有經調配為長效非經腸注射劑之式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物及經調配為可注射組合物之SPI-452的套組。

【0094】 在本發明之一個實施例中，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物與在此前申請之PCT/CN2011/0013021中發現之化合物組合使用，該文獻以引用之方式併入本文中。

【0095】 當與本文中所描述之化學實體組合使用時，上述其他治療劑可例如依Physicians' Desk Reference (PDR)中所指示或如一般熟習此項技術者以其他方式測定之彼等用量使用。

【0096】 在本發明之另一個實施例中，提供一種治療哺乳動物之病毒感染之方法，該病毒感染至少部分地由病毒之反轉錄病毒(*retrovirus*)家族中之病毒介導，該方法包含向已診斷患有該病毒感染或處於罹患該病毒感染風險下之哺乳動物投與式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物。

【0097】 在本發明之另一個實施例中，提供一種治療哺乳動物之病毒感染方法，該病毒感染至少部分地由病毒之反轉錄病毒家族中之病毒介導，該方法包含向已診斷患有該病毒感染或處於罹患該病毒感染風險下之哺乳動物投與式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物，其中該病毒為HIV病毒。在一些實施例中，HIV病毒為HIV-1病毒。

【0098】 在本發明之另一個實施例中，提供一種治療哺乳動物之病毒感染方法，該病毒感染至少部分地由病毒之反轉錄病毒家族中之病毒介導，該方法包含向已診斷患有該病毒感染或處於罹患該病毒感染風險下之哺乳動物投與式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物，其進一步包含投與治療有效量之一或多種抗HIV病毒活性藥劑。

【0099】 在本發明之另一個實施例中，提供一種治療哺乳動物之病毒感染方法，該病毒感染至少部分地由病毒之反轉錄病毒家族中之病毒介導，該方法包含向已診斷患有該病毒感染或處於罹患該病毒感染風險下之哺乳動物投與式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物，其進一步包含投與治療有效量之一或多種抗HIV病毒活性藥劑，其中該抗HIV病毒活性藥劑選自核苷酸逆轉錄酶抑制劑；非核苷酸逆轉錄酶抑制劑；蛋白酶抑制劑；進入、附接及融合抑制劑；整合酶抑制劑；成熟抑制劑；CXCR4抑制劑；及CCR5抑制劑。

【0100】 在本發明之另一個實施例中，提供一種預防哺乳動物之病毒感染方法，該病毒感染至少部分地由病毒之反轉錄病毒家族中之病毒介導，該方法包含向已診斷患有該病毒感染或處於罹患該病毒感染風險下之哺乳動物投與式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物。

【0101】 在本發明之另一個實施例中，提供一種用於預防哺乳動物

之病毒感染方法，該病毒感染至少部分地由病毒之反轉錄病毒家族中之病毒介導，該方法包含向已診斷患有該病毒感染或處於罹患該病毒感染風險下之哺乳動物投與式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物，其中該病毒為HIV病毒。在一些實施例中，HIV病毒為HIV-1病毒。

【0102】 在本發明之另一個實施例中，提供一種用於預防哺乳動物之病毒感染方法，該病毒感染至少部分地由病毒之反轉錄病毒家族中之病毒介導，該方法包含向已診斷患有該病毒感染或處於罹患該病毒感染風險下之哺乳動物投與式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物，其進一步包含投與治療有效量之一或多種抗HIV病毒活性藥劑。

【0103】 在本發明之另一個實施例中，提供一種用於預防哺乳動物之病毒感染方法，該病毒感染至少部分地由病毒之反轉錄病毒家族中之病毒介導，該方法包含向已診斷患有該病毒感染或處於罹患該病毒感染風險下之哺乳動物投與式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物，其進一步包含投與治療有效量之一或多種抗HIV病毒活性藥劑，其中該抗HIV病毒活性藥劑選自核苷酸逆轉錄酶抑制劑；非核苷酸逆轉錄酶抑制劑；蛋白酶抑制劑；進入、附接及融合抑制劑；整合酶抑制劑；成熟抑制劑；CXCR4抑制劑；及CCR5抑制劑。

【0104】 在其他實施例中，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽選自上文表1中所闡述之化合物群。

【0105】 表1之化合物係根據下文所述之合成方法、一般方案及實例來合成。

【0106】 在另一實施例中，提供一種包含醫藥學上可接受之稀釋劑、治療有效量之式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之

鹽的醫藥組合物。

【0107】 在某些實施例中，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽選自表1中所闡述之化合物。

【0108】 本發明化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式提供。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指由醫藥學上可接受之無機酸及有機酸及鹼製備之鹽。因此，在「化合物或其醫藥學上可接受之鹽」之情況下的字語「或」應理解為係指化合物或其醫藥學上可接受之鹽(替代性)或化合物及其醫藥學上可接受之鹽(組合地)。

【0109】 如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之」係指在合理醫學判斷內適用於與人類及動物之組織接觸但無過度毒性、刺激或其他問題或併發症的彼等化合物、材料、組合物及劑型。熟習此項技術者將瞭解，可製備根據式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)之化合物之醫藥學上可接受之鹽。此等醫藥學上可接受之鹽可在化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由分別使呈其游離酸或游離鹼形式之經純化化合物與適合的鹼或酸分開反應來製備。

【0110】 本發明化合物之說明性醫藥學上可接受之酸鹽可由以下酸製備，包含但不限於：甲酸、乙酸、丙酸、苯甲酸、丁二酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、硝酸、抗壞血酸、葡萄糖醛酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、異檸檬酸、三氟乙酸、雙羧萘酸、丙酸、鄰胺基苯甲酸、甲磺酸、草醯乙酸(oxalacetic)、油酸、硬脂酸、水楊酸、對羧基苯甲酸、菸鹼酸、苯乙酸、扁桃酸、恩波酸(embonic) (雙羧萘酸)、甲磺酸、磷酸、膦酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2-羧

基乙磺酸、對胺基苯磺酸、硫酸、水楊酸、環己胺基磺酸、褐藻酸、 β -羥基丁酸、半乳糖二酸及半乳糖醛酸。較佳醫藥學上可接受之鹽包括鹽酸及三氟乙酸之鹽。

【0111】 本發明化合物之說明性醫藥學上可接受之無機鹼鹽包括金屬離子。更佳金屬離子包括但不限於適當鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽及其他生理上可接受之金屬離子。衍生自無機鹼之鹽包括鋁、銨、鈣、銅、三價鐵、二價鐵、鋰、鎂、三價錳、二價錳、鉀、鈉、鋅及其類似物及其常見價數之鹽。例示性鹽包括鋁鹽、鈣鹽、鋰鹽、鎂鹽、鉀鹽、鈉鹽及鋅鹽。其他例示性鹼鹽包括銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。再其他例示性鹼鹽包括例如氫氧化物、碳酸鹽、氫化物及醇鹽，包括NaOH、KOH、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、NaH及第三丁醇鉀。

【0112】 衍生自醫藥學上可接受之有機無毒性鹼之鹽包括以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺，包括(部分地)三甲胺、二乙胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)及普魯卡因(procaine)；經取代胺，包括天然存在之經取代胺；環胺；四級銨陽離子；及鹼性離子交換樹脂，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺、葡糖胺、組胺酸、海卓胺、異丙胺、離胺酸、甲基葡糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、多胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺及其類似物。

【0113】 所有上述鹽均可由熟習此項技術者藉由習知手段自相應本發明化合物製備。舉例而言，本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化

學方法自含有鹼性或酸性部分之母化合物合成。一般而言，此等鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備；一般而言，非水性介質(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈)較佳。鹽可自溶液沈澱且藉由過濾來收集或可藉由溶劑蒸發來回收。鹽之離子化程度可在完全離子化至幾乎未離子化範圍內變化。適合鹽之清單見於**Remington's Pharmaceutical Sciences**, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第1418頁中，該文獻之揭示內容僅關於適合鹽之清單特此以引用之方式併入。

【0114】 本發明之式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物可存在在未溶劑化形式與溶劑化形式兩者中。術語『溶劑合物』包含本發明之化合物及一或多個醫藥學上可接受之溶劑分子，例如乙醇。當該溶劑為水時，採用術語『水合物』。醫藥學上可接受之溶劑合物包括水合物及其他溶劑合物，其中結晶之溶劑可經同位素取代，例如D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO。

【0115】 含有一或多個不對稱碳原子之式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物可以兩種或更多種立體異構體之形式存在。在式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物含有烯基或伸烯基或環烷基之情況下，幾何順/反(或Z/E)異構體為可能的。在化合物含有例如酮或肟基團或芳族部分之情況下，可出現互變異構現象(tautomeric isomerism) (『互變異構現象(tautomerism)』)。由此可見，單一化合物可展現多於一種類型之異構現象。

【0116】 所要求本發明化合物之範疇內包括式(I)、(II)、(Ia)及(IIa)化合物之所有立體異構體、幾何異構體及互變異構形式，包括展現多於一種類型之異構現象之化合物及其一或多種之混合物。亦包括酸加成鹽或鹼鹽，其中相對離子為光學活性的，例如D-乳酸鹽或L-離胺酸；或為外消

旋的，例如DL-酒石酸鹽或DL-精胺酸。

【0117】 順/反異構體可藉由熟習此項技術者所熟知之習知技術(例如層析及分步結晶)來分離。

【0118】 用於製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合的光學純前驅體進行對掌性合成或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)解析外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)。

【0119】 可替代地，可使外消旋體(或外消旋前驅體)與適合的光學活性化合物(例如醇，或在式(I)或(II)化合物含有酸性或鹼性部分之情況下為酸或鹼，諸如酒石酸或1-苯乙胺)反應。所得非對映體混合物可藉由層析及/或分步結晶來分離，且藉由熟習此項技術者所熟知之手段使非對映異構體中之一或兩者轉化為相應純對映異構體。

【0120】 可使用層析(通常HPLC)在樹脂上用不對稱固定相且用由含有0至50%異丙醇(通常2至20%)及0至5%烷基胺(通常0.1%二乙胺)之烴(通常庚烷或己烷)組成之移動相獲得呈對映異構性增濃形式之本發明之對掌性化合物(及其對掌性前驅體)。濃縮溶離液得到增濃混合物。

【0121】 可藉由熟習此項技術者已知之習知技術分離立體異構體之混合物。[參見例如，藉由E L Eliel (Wiley, New York, 1994)之「Stereochemistry of Organic Compounds」。

【0122】 本發明包括所有醫藥學上可接受之經同位素標記之式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物，其中一或多個原子經具有相同原子數，但原子質量或質量數不同於通常在自然界中發現之原子質量或質量數的原子置換。

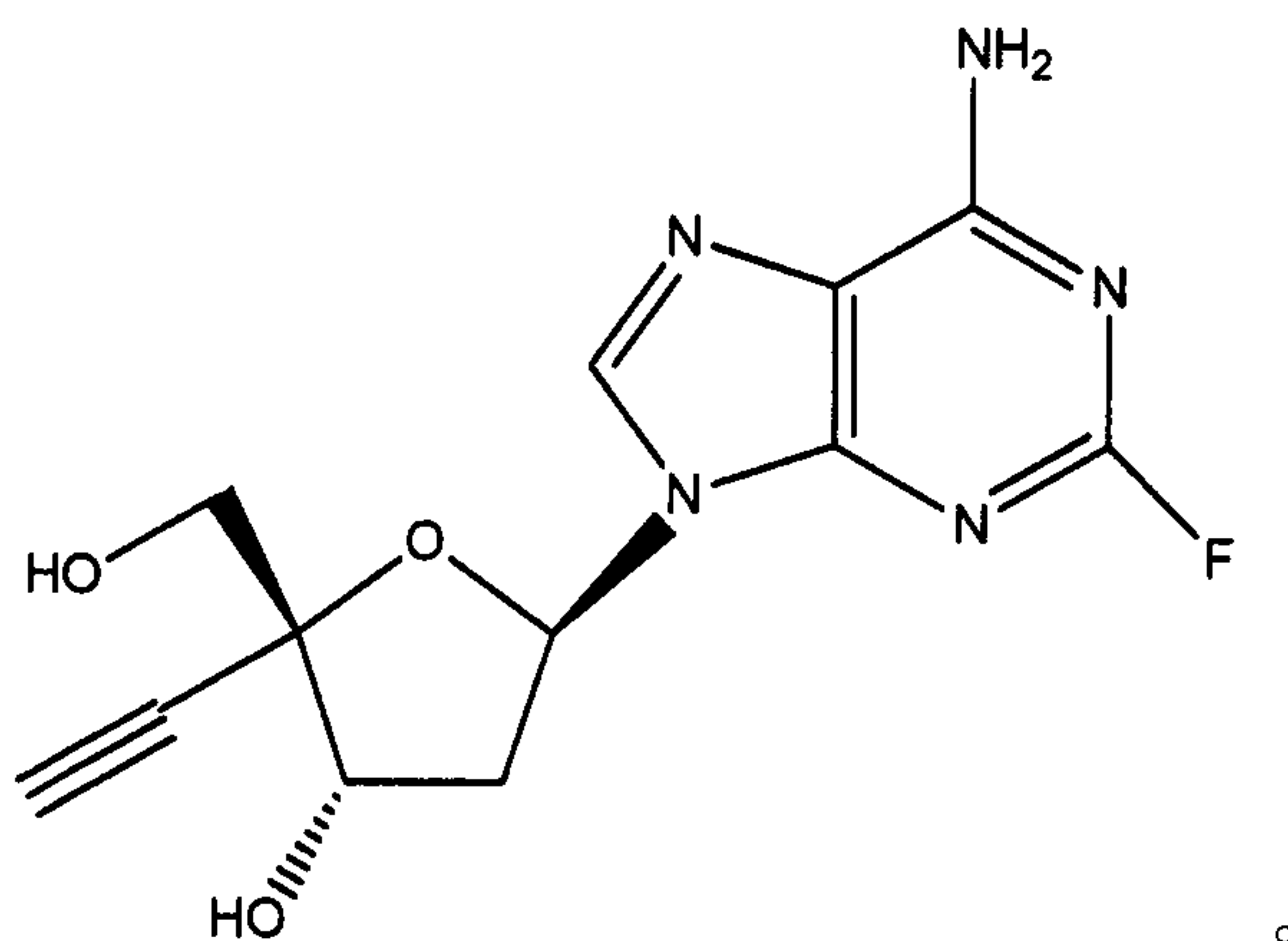
【0123】 適合於包含於本發明化合物中之同位素的實例包括氫之同位素，諸如²H及³H；碳之同位素，諸如¹¹C、¹³C及¹⁴C；氯之同位素，諸

如 ^{36}Cl ；氟之同位素，諸如 ^{18}F ；碘之同位素，諸如 ^{123}I 及 ^{125}I ；氮之同位素，諸如 ^{13}N 及 ^{15}N ；氧之同位素，諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ；磷之同位素，諸如 ^{32}P ；及硫之同位素，諸如 ^{35}S 。

【0124】 某些經同位素標記之式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物(例如併入放射性同位素之彼等化合物)適用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)鑒於其易於併入及現成偵測手段而尤其適用於此目的。經諸如氚(亦即 ^3H)之較重同位素取代可提供由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如延長之活體內半衰期或降低之劑量需求，且因此在某些情況下可為較佳的。

【0125】 經同位素標記之式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文中所描述之彼等方法的方法使用適當經同位素標記之試劑而非此前採用之未標記試劑製備。

【0126】 本發明化合物可以前藥形式投與。在一個實施例中，本發明之化合物為例如在美國專利第7,339,053號中所揭示之4'-乙炔基-2-氟基-2'-去氧腺苷(EFdA)之前藥，其為下式之核苷逆轉錄酶抑制劑：



【0127】 一種較佳前藥為二十烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯及其醫藥學上可接受之鹽。前藥就以下而言為適用的：能夠調節物理化學特性、促進多種給藥

範例且改良活性親本(EFdA)之藥物動力學及/或藥物效應動力學概況。更特定言之，EFdA具有相對高的水溶解度，使得其不適用於緩慢釋放、長效、非經腸給藥。有利地，本發明之EFdA之前藥能夠具有實質上經減少之水性溶解度，其在一些情況下，可有助於緩慢釋放、非經腸給藥模態。另外，本發明之EFdA之前藥亦可減少或消除與在非經腸給藥EFdA自身後出現的EFdA之高局部濃度相關聯之非所要注射部位反應。此外，與EFdA相比，本發明之EFdA之前藥亦可在一些情況下增強抗病毒持久性。

【0128】 本文中所描述之化學實體及實體組合之投與可經由起類似效用之試劑的任何公認投與模式，包括但不限於經口、皮下、靜脈內、鼻內、局部、經皮、腹膜內、肌肉內、肺內、經陰道、經直腸或眼內。在一些實施例中，使用經口或非經腸投與。給藥之實例包括但不限於經口每七天一次、肌肉內每八週一次或皮下每六個月一次。

【0129】 醫藥組合物或調配物包括固體、半固體、液體及氣溶膠劑型，諸如(例如)錠劑、膠囊、散劑、液體、懸浮液、栓劑、氣溶膠或其類似物。化學實體亦可以持續或控制釋放劑型投與，該等劑型包括儲槽式注射劑、滲透泵、丸劑、經皮(包括電遷移)貼片及其類似物，以用於以預定速率長期及/或定時脈衝投與。在某些實施例中，組合物係以適用於單次投與精確劑量之單位劑型提供。

【0130】 本文中所描述之化學實體可單獨抑或較通常地與習知醫藥載體、賦形劑或其類似物(例如甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、葡萄糖、明膠、蔗糖、碳酸鎂及其類似物)組合投與。必要時，醫藥組合物亦可含有少量無毒性輔助物質，諸如濕潤劑、乳化劑、增溶劑、pH緩衝劑及其類似物(例如，乙酸

鈉、檸檬酸鈉、環糊精衍生物、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸脂及其類似物)。一般而言，視既定投與模式而定，醫藥組合物將含有約0.005重量%至95重量%；在某些實施例中，約0.5重量%至50重量%化學實體。製備此類劑型之實際方法為已知的，或將對熟習此項技術者顯而易見；例如，參見*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania。

【0131】 在某些實施例中，組合物將採取丸劑或錠劑形式，且因此組合物將與活性成分一起含有稀釋劑，諸如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣或其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或其類似物；及黏合劑，諸如澱粉、阿拉伯膠、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、纖維素、纖維素衍生物或其類似物。在另一固體劑型中，粉末、丸(marume)、溶液或懸浮液(例如於碳酸伸丙酯、植物油或三酸甘油酯中)囊封於明膠膠囊中。

【0132】 液體醫藥學上可投予之組合物可例如藉由將至少一個化學實體及視情況選用之醫藥佐劑溶解、分散等在載體(例如，水、生理食鹽水、右旋糖水溶液、甘油二醇乙醇或其類似物)中以形成溶液或懸浮液來製備。可注射劑可以習知形式以液體溶液或懸浮液形式、以乳液形式或以適用於在注射之前溶解或懸浮於液體中之固體形式中任一者製備。此類非經腸組合物中所含有之化學實體之百分比高度取決於其特定性質以及化學實體之活性及個體之需要。然而，於溶液中之0.01%至10%之活性成分百分比為可用的，且若組合物為隨後稀釋至以上百分比之固體，則將為更高。在某些實施例中，組合物可在溶液中包含約0.2%至2%活性劑。

【0133】 本文中所描述之化學實體之醫藥組合物亦可以用於噴霧器之氣溶膠或溶液形式或以用於吹入之微細粉末形式單獨或與惰性載劑(諸

如乳糖)組合投與至呼吸道。在此類情況下，醫藥組合物之粒子之直徑小於50微米，在某些實施例中，小於10微米。

【0134】一般而言，所提供之化學實體將藉由起類似效用之藥劑的可接受投與模式中之任一者以治療有效量投與。化學實體(亦即活性成分)之實際量將取決於眾多因素，諸如待治療之疾病之嚴重強度、個體之年齡及相對健康、所用化學實體之效能、投與途徑及形式及其他因素。藥物可投與多於一天一次，諸如一天一次或兩次。

【0135】一般而言，化學實體將以醫藥組合物形式藉由以下途徑中之任一者投與：經口、全身性(例如經皮、鼻內或藉由栓劑)或非經腸(例如肌肉內、靜脈內或皮下)投與。在某些實施例中，可使用具有可根據病痛之程度調節之合宜日劑量方案的經口投與。組合物可採取錠劑、丸劑、膠囊、半固體、散劑、持續釋放調配物、溶液、懸浮液、酏劑、氣溶膠或任何其他適當組合物之形式。投予所提供化學實體之另一方式為吸入。

【0136】調配物之選擇取決於各種因素，諸如藥物投與之模式及藥物物質之生物可用性。就藉助於吸入之遞送而言，化學實體可調配為液體溶液、懸浮液、氣溶膠推進劑或乾粉且裝載至用於投與之合適分配器中。存在若干類型之醫藥吸入裝置-噴霧器吸入器、定劑量吸入器(MDI)及乾粉吸入器(DPI)。噴霧器裝置產生使治療劑(經調配呈液體形式)噴霧為攜載至患者之呼吸道中之霧狀物的高速空氣流。MDI通常為封裝有壓縮氣體之調配物。在啟動後，裝置藉由壓縮氣體釋放量測量之治療劑，因此提供投與設定量之藥劑之可靠方法。DPI以可在呼吸期間藉由裝置分散於患者之吸氣空氣流之自由流動散劑形式分配治療劑。為獲得自由流動粉末，治療劑係用諸如乳糖之賦形劑調配。量測量之治療劑係以膠囊形式儲存且用

各致動分配。

【0137】近來，已基於生物可用性可藉由增加表面積(亦即減小粒徑)增加之原理開發醫藥組合物以用於顯示不良生物可用性之藥物。舉例而言，美國專利第4,107,288號描述一種具有大小在10至1,000 nm範圍內之粒子的醫藥調配物，其中活性材料負載於巨分子之交聯基質上。美國專利第5,145,684號描述一種醫藥調配物之生產，在該醫藥調配物中，在存在表面改質劑之情況下將藥物物質粉碎為奈米粒子(平均粒徑為400 nm)且接著分散於液體介質中以得到展現顯著較高的生物可用性之醫藥調配物。

【0138】組合物一般包含與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑組合之至少一種本文中所描述之化學實體。可接受之賦形劑為無毒性、幫助投與且不會不利地影響至少一種本文中所描述之化學實體的治療效益。此類賦形劑可為熟習此項技術者通常可獲得之任何固體、液體、半固體或(在氣溶膠組合物情況下)氣態賦形劑。

【0139】固體醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫水脫脂牛奶及其類似物。液體半固體賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇及各種油，包括石油、動物、蔬菜、或合成來源之彼等，例如，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。用於可注射溶液之液體載劑包括水、生理食鹽水、右旋糖水溶液及二醇。

【0140】壓縮氣體可用於分散本文中所描述之呈氣溶膠形式之化學實體。適合於此目的之惰性氣體為氮氣、二氧化碳等。其他適合的醫藥賦形劑及其調配物描述於Remington's Pharmaceutical Sciences, E.W. Martin編(Mack Publishing Company, 第18版, 1990)。

【0141】組合物中化學實體之量可在熟習此項技術者所用之全範圍內變化。通常，組合物將在重量百分比(wt%)基礎上含有以總組合物計約0.01-99.99 wt%之至少一種本文中所描述之化學實體，其中其餘部分為一或多種適合的醫藥賦形劑。在某些實施例中，至少一種本文中所描述之化學實體以約1-80 wt%之含量存在。

【0142】在各種實施例中，本發明之醫藥組合物涵蓋式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)化合物、其鹽及上文之組合。

合成方法

【0143】合成方法可採用容易可獲得的起始材料使用以下通用方法及程序。應瞭解，在給定典型或較佳處理條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比率、溶劑、壓力等)之情況下，除非另外陳述，否則亦可使用其他處理條件。最優反應條件可隨所用具體反應物或溶劑而變化，但此類條件可由熟習此項技術者藉由常規最優化程序確定。

【0144】另外，本發明方法可採用防止某些官能基經歷不合需要之反應之保護基。適用於各種官能基之保護基以及適用於保護特定官能基及使特定官能基脫保護之條件為此項技術中熟知的。舉例而言，諸多保護基描述於T. W. Greene及G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第三版, Wiley, New York, 1999及其中所引用之參考文獻中。

【0145】此外，所提供化學實體可含有一或多個對掌性中心且此類化合物可製備或分離為純立體異構體，亦即個別對映異構體或非對映異構體，或立體異構體增濃之混合物。除非另外指示，否則所有此類立體異構體(及增濃混合物)均包括於本說明書之範疇內。純立體異構體(或增濃混合物)可使用例如此項技術中熟知之光學活性起始材料或立體選擇性試劑

來製備。可替代地，此類化合物之外消旋混合物可使用例如對掌性管柱層析法、對掌性解析劑及其類似物來分離。

【0146】 用於以下反應之起始材料為一般已知化合物或可藉由已知程序或其顯而易知的修改來製備。舉例而言，許多起始材料可購自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce或Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其他起始材料可藉由標準參考文本中所描述之程序或其明顯修改來製備，該等標準參考文本諸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-15卷(John Wiley and Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions, 第1-40卷(John Wiley and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 第4版)；及Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

【0147】 除非相反地說明，否則本文中所描述之反應在大氣壓下、一般在-78℃至200℃之溫度範圍內發生。此外，除如實例中所採用或如以其他方式指定外，反應時間及條件意欲為近似值，例如，在約大氣壓下在約-78℃至約110℃之溫度範圍內在約1至約24小時時段內發生；使反應隔夜進行平均約16小時之時段。

【0148】 術語「溶劑」、「有機溶劑」及「惰性溶劑」各自意謂與其結合描述之反應條件下的惰性溶劑，包括例如苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃基(「THF」)、二甲基甲醯胺(「DMF」)、氯仿、二氯甲烷(或二氯甲烷)、乙醚、甲醇、N-甲基吡咯啉酮(「NMP」)、吡啶及其類似物。

【0149】 本文中所描述之化學實體及中間物之分離及純化必要時可藉由任何適合的分離或純化程序來實現，該等程序諸如過濾、萃取、結晶、管柱層析、薄層層析或厚層層析或此等程序之組合。適合的分離(separation/isolation)程序之特定說明可參考本文中以下實例而得到。然而，亦可使用其他等效分離程序。

【0150】 必要時，(R)-異構體及(S)-異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法來解析，該等方法例如為藉由形成可例如藉由結晶分離之非對映異構鹽或錯合物；經由形成可例如藉由結晶、氣液或液相層析分離之非對映異構衍生物；使一種對映異構體與對映異構體特異性試劑選擇性反應(例如酶促氧化或還原)，隨後分離經改質及未經改質之對映異構體；或在對掌性環境中(例如在對掌性支撐物(諸如具有結合對掌性配位體之二氧化矽)上或在對掌性溶劑存在下)進行氣液或液相層析。可替代地，特定對映異構體可藉由不對稱合成使用光學活性試劑、受質、催化劑或溶劑或藉由不對稱轉型將一種對映異構體轉化為另一種對映異構體來合成。

實例及通用合成

【0151】 以下實例及預示合成方案用以較完全地描述製得及使用上文所描述之本發明的方式。應理解，此等實例決不用以限制本發明之真實範疇，而為達成說明性目的呈現。除非另外規定，否則以下縮寫具有以下含義。若縮寫不限定，則其具有其通常接受之含義。

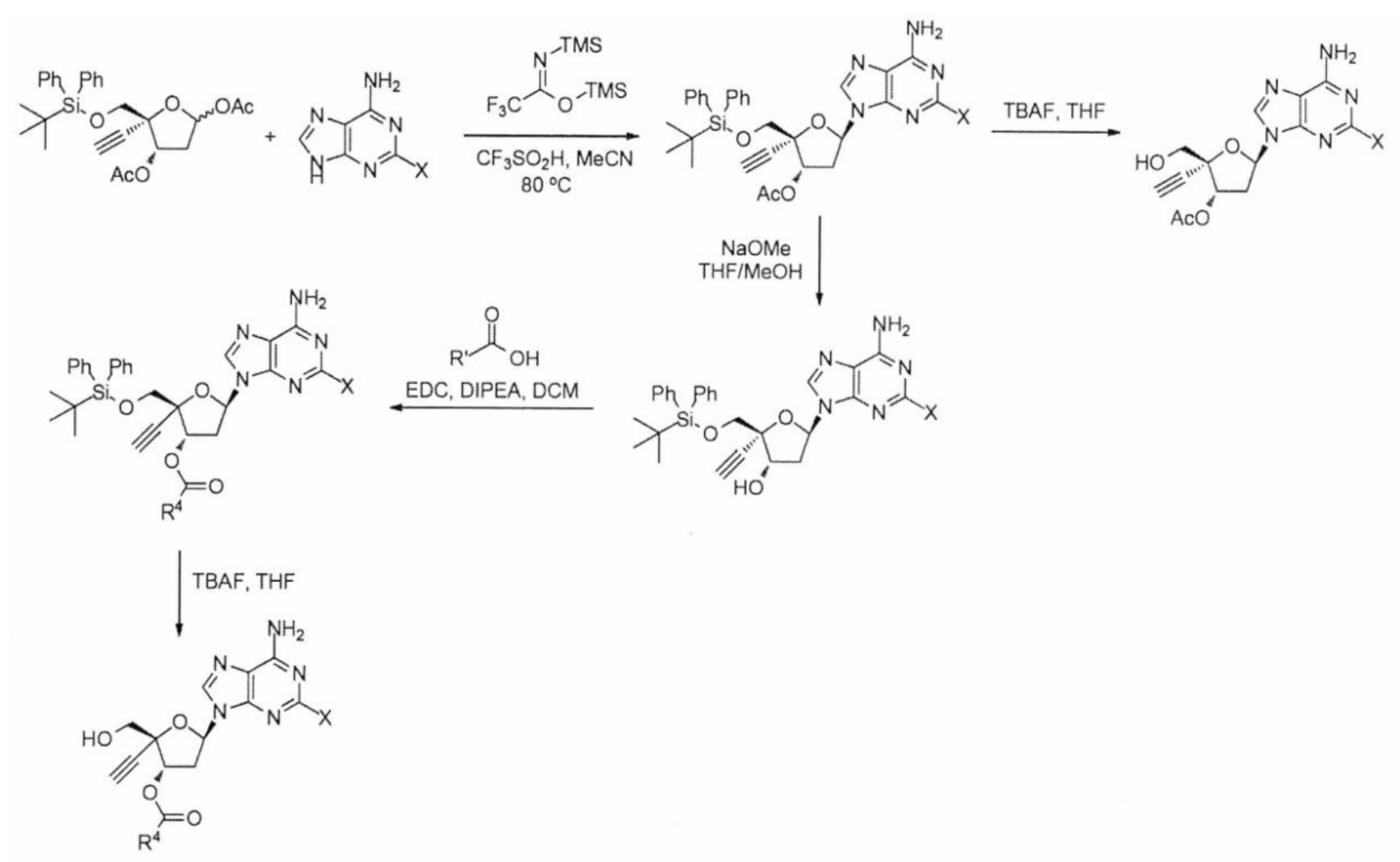
- aq. = 水溶液
- μL = 微升
- μM = 微莫耳
- NMR = 核磁共振
- Boc = 第三丁氧基羰基
- Br = 寬

Cbz	=	苯甲氧基羰基
D	=	二重峰
Δ	=	化學位移
°C	=	攝氏度
DCM	=	二氯甲烷
Dd	=	二重峰之二重峰
		DMAP = 4-二甲胺基吡啶
DMEM	=	達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbeco's Modified Eagle's Medium)
DMF	=	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	=	二甲亞砜
EtOAc	=	乙酸乙酯
G	=	公克
h or hr	=	小時
HCV	=	C型肝炎病毒
HPLC	=	高效液相層析
Hz	=	赫茲
IU	=	國際單位
IC ₅₀	=	50%抑制下之抑制性濃度
J	=	耦合常數(除非另外指示，否則以Hz為單位給出)
M	=	多重峰
M	=	莫耳
M+H ⁺	=	母質譜峰值加H ⁺
Mg	=	毫克
Min	=	分鐘
mL	=	毫升
mM	=	毫莫耳
Mmol	=	毫莫耳
MS	=	質譜
Nm	=	奈莫耳
Ppm	=	百萬分之份
q.s.	=	足夠量
S	=	單峰
RT	=	室溫

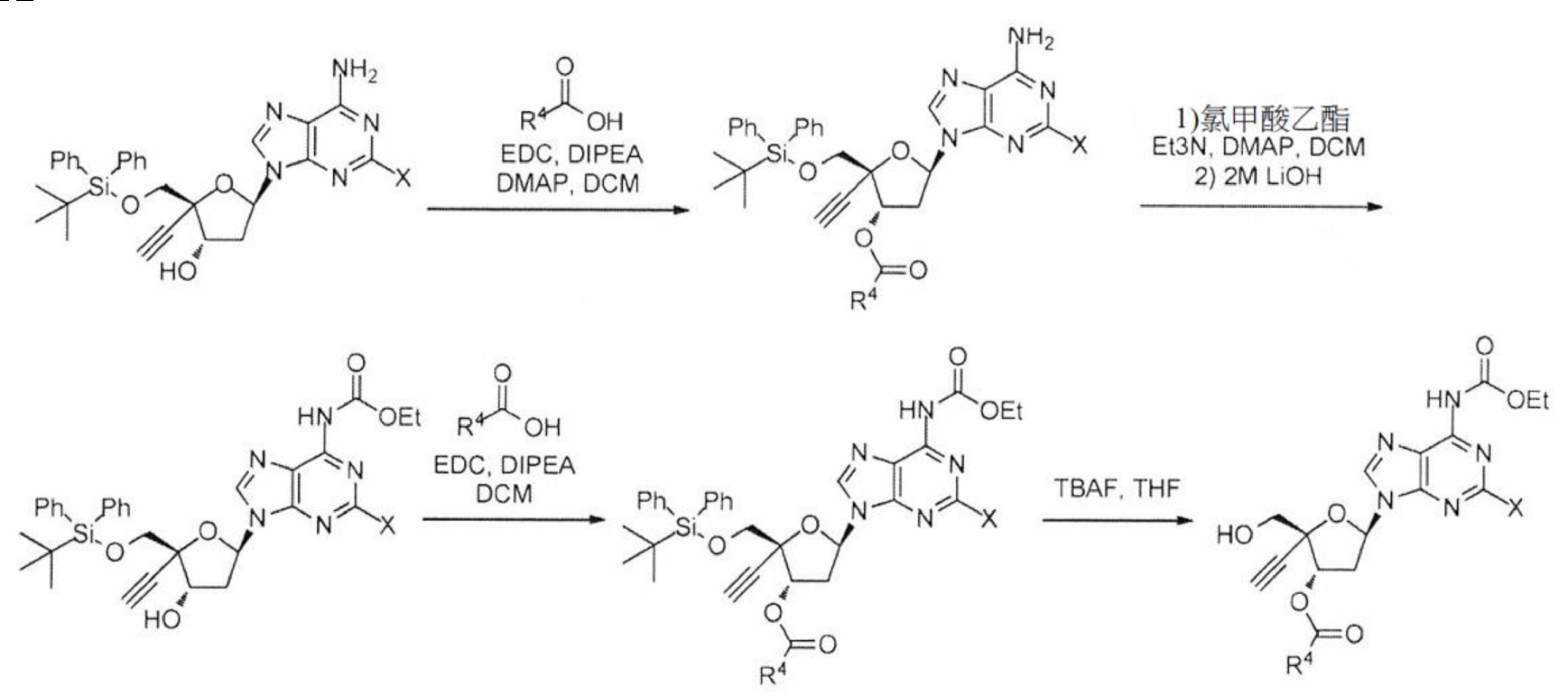
sat.	=	飽和
T	=	三重峰
TBDPS	=	第三丁基二苯基矽烷基
TEA	=	三乙胺
TFA	=	三氟乙酸
THF	=	四氫呋喃
TMS	=	三甲基矽烷基

【0152】 各種本發明之化合物可在某一實施例中藉助於下文闡述之通用預示合成方案I至III製得：

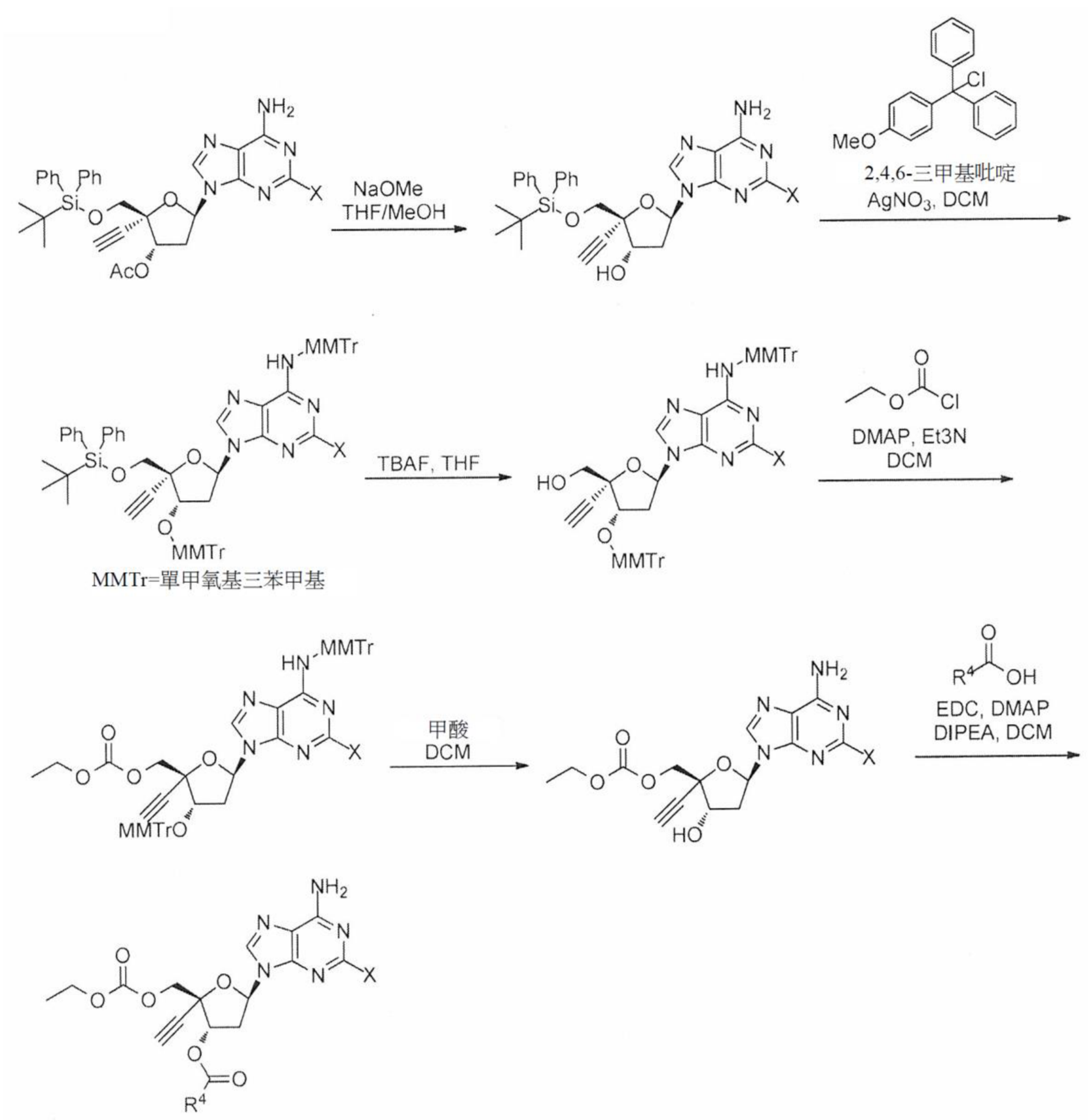
方案I



方案II



方案III



其中：

- AC= 乙醯基
- ACo= 乙酸酯
- AgNO₃= 硝酸銀
- DCM-= 二氯甲烷
- DIPEA= N,N-二異丙基乙胺
- DIPEA= N,N-二異丙基乙胺
- DMAP= 4-二甲基胺基吡啶

EDC= 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺

Et₃N= 三乙胺

LiOH= 氫氧化鋰

MeCN= 乙腈

NaOMe= 甲醇鈉

OEt= 乙氧基

Ph= 苯基

TBAF= 四正丁基氟化銨

且其中X及R⁴在上文定義。

【0153】 在Varian光譜儀上記錄¹H NMR光譜。化學位移以百萬分率(百萬分率，δ單位)形式表現。耦合常數以赫茲(Hz)為單位。裂解型態描述表觀多重性且指定為s (單重峰)、d (二重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)及br (寬峰)。

【0154】 在Waters (Acquity)上記錄分析低解析質譜(MS)。採用下文所描述之以下條件。

MS條件：

儀器：Waters SQD

系列編號：F06SQD018N

掃描模式：交替正/負電噴霧

掃描範圍：125-1200 amu

掃描時間：150 msec

掃描間延遲：50 msec

LC條件：

在40℃下在Phenomenex Kinetex 1.7um 2.1 x 50mm XB-C18管柱上實施UPLC分析。

使用PLNO (具有針溢出之部分環)注射模式注入0.2 uL樣品。

【0155】 所採用梯度為：

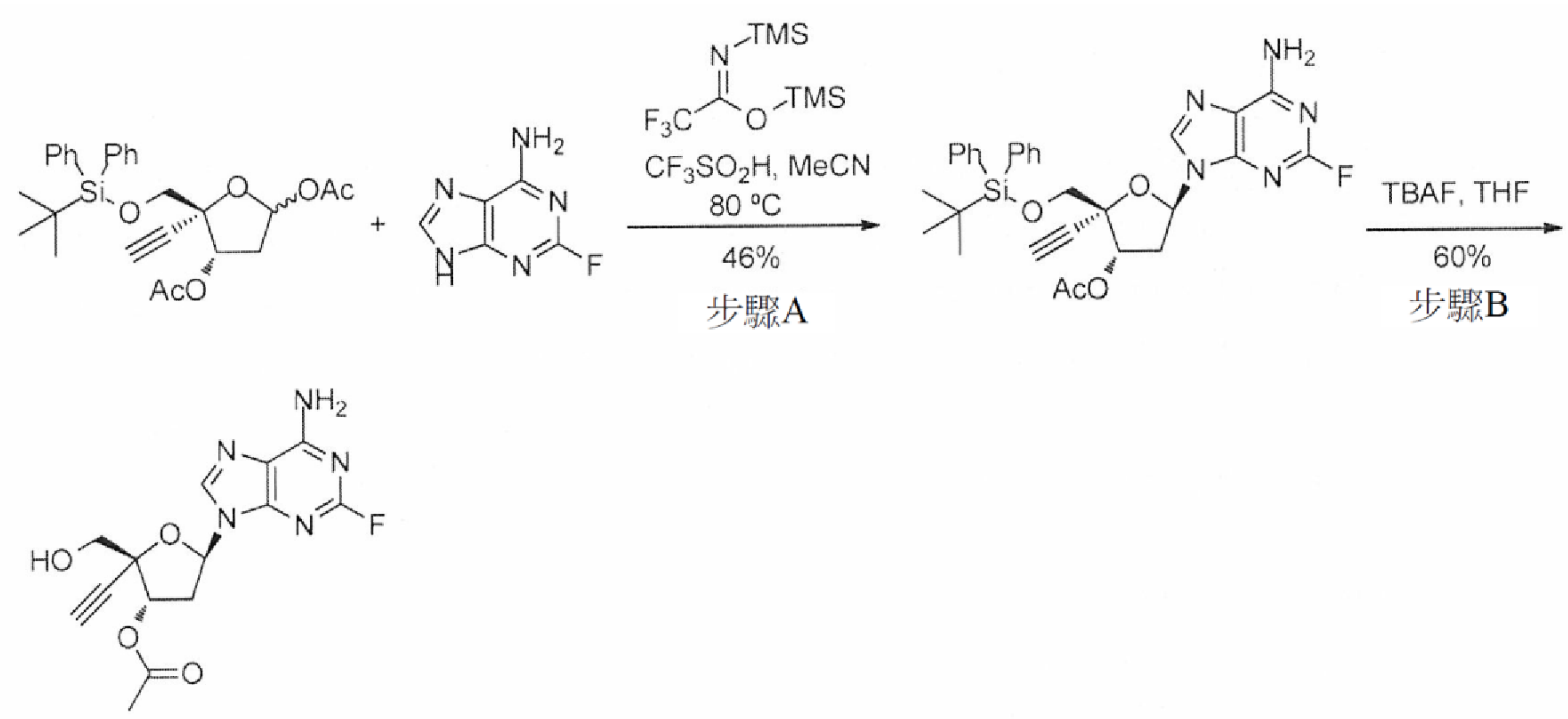
移動相A：水 + 0.2% v/v甲酸
移動相B：乙腈 + 0.15% v/v甲酸。

時間	%A	%B	流動速率
0.00 min	95	5	1 ml/min
1.1 min	1	99	1 ml/min
1.5 min	1	99	1 ml/min

由40 Hz下210至350 nm掃描求和之吸光度信號提供之UV偵測。

【0156】

實例1： 乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯



步驟A： 乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯。 在氮氣氛圍下在螺旋蓋玻璃壓力容器中之於無水MeCN (10 mL)中之2-氟-9H-嘌呤-6-胺

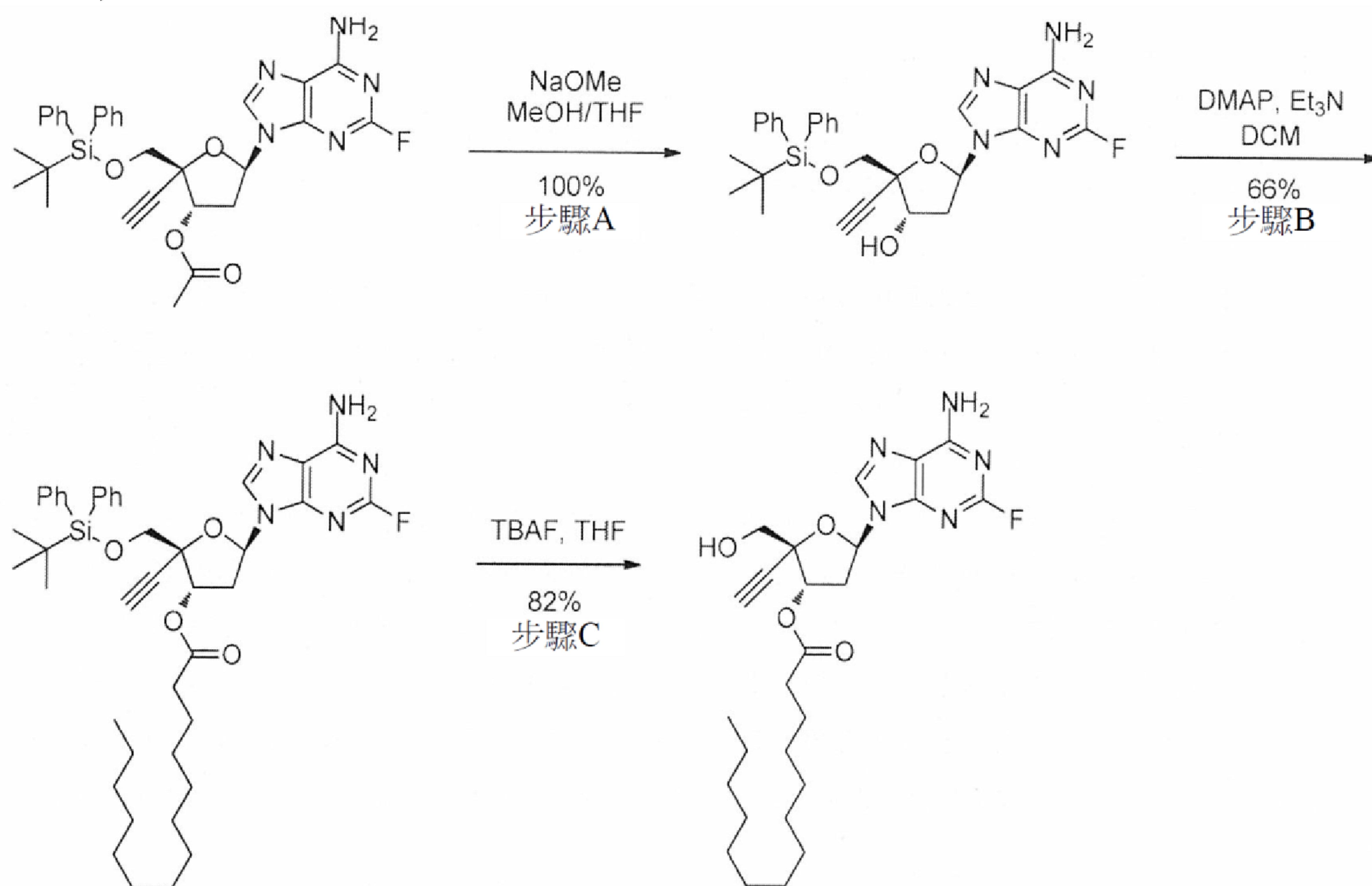
(0.545 g, 3.56 mmol)之懸浮液經2,2,2-三氟-N-(三甲基矽烷基)乙醯亞胺三甲基矽烷基酯(1.89 ml, 7.12 mmol)且在攪拌下於油浴中加熱至80°C。在45分鐘之後，大部分固體溶解。溶液經溶解於MeCN (9 mL)中之二乙酸(4S,5R)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基四氫呋喃-2,4-二基酯(1.14 g, 2.37 mmol, 根據製備*Org. Lett.*, 第13卷, No. 19, 2011), 隨後新製備之0.2 M三氟甲磺酸/MeCN (2.37 ml, 0.474 mmol) (藉由將44 µL三氟甲磺酸溶解在2.5 mL MeCN中製備)處理。將溫度維持在80°C下。在1.5小時之後，在80°C下LCMS指示完成反應。使溶液冷卻至RT、藉由添加1 M HCl水溶液(3 mL)淬滅。在簡單攪拌混合物之後，將其分配在NaHCO₃飽和水溶液與EtOAc之間且相分離。用EtOAc (2×)萃取水相。經合併之EtOAc溶液經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮以得到茶色固體。使此材料經過急驟層析(矽膠，0-100% EtOAc/DCM)及分離之較高R_f組分，以得到呈白色固體之標題化合物(0.63 g, 46%)。LCMS (ESI) m/z calcd for C₃₀H₃₂FN₅O₄Si: 573.2。實際值：574.4 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.10 (s, 1H), 7.59-7.67 (m, 4H), 7.26-7.45 (m, 6H), 6.39 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 7.0, 5.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.05-3.18 (m, 2H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.97-1.04 (m, 9H)。

步驟B：乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯。在環境溫度下向於THF (0.5 mL)中之(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基乙酸酯(29 mg, 0.051 mmol)溶液中添加於THF(0.061 mL, 0.061 mmol)中之1 M TBAF溶液且使混合物攪拌45

分鐘。將混合物濃縮且接著在矽膠(4 g管柱，0-10% DCM/MeOH)上純化，以得到呈白色固體之標題化合物(10 mg，60%)。 $C_{14}H_{14}FN_5O_4$ 之 LCMS (ESI) m/z 之計算值：335.1。實際值：336.2 $(M+1)^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ = 8.26 (s, 1H), 6.46-6.40 (m, 1H), 5.70 (dd, J =3.1, 6.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J =12.1 Hz, 1H), 3.82 (d, J =12.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.15 (s, 3H)。

【0157】

實例2：十四烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基鹽



步驟A：(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-醇。向於1:1 THF/MeOH (8 mL)中之乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯(2.30 g，4.01 mmol)之攪拌溶液中添加25% NaOMe/MeOH (0.130 g，0.601 mmol)。在室溫下

攪拌所得溶液。在30分鐘之後，LCMS指示完成反應。溶液經乙酸(0.459 ml, 8.02 mmol)處理且在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物分溶於8:2氯仿/iPrOH與NaHCO₃半飽和水溶液之間且相分離。用三個額外份8:2氯仿/iPrOH萃取水相。經合併之有機溶液經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮至乾燥，以得到呈白色固體狀之標題化合物(2.13 g, 100%)。C₂₈H₃₀FN₅O₃Si之LCMS (ESI) m/z之計算值：531.2。實際值：532.3 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.27 (s, 1H), 7.97-7.73 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 4H), 6.27 (dd, J = 3.5, 8.2 Hz, 1H), 5.73-5.69 (m, 1H), 4.88-4.79 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.34 (br s, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 0.88 (s, 9H)。

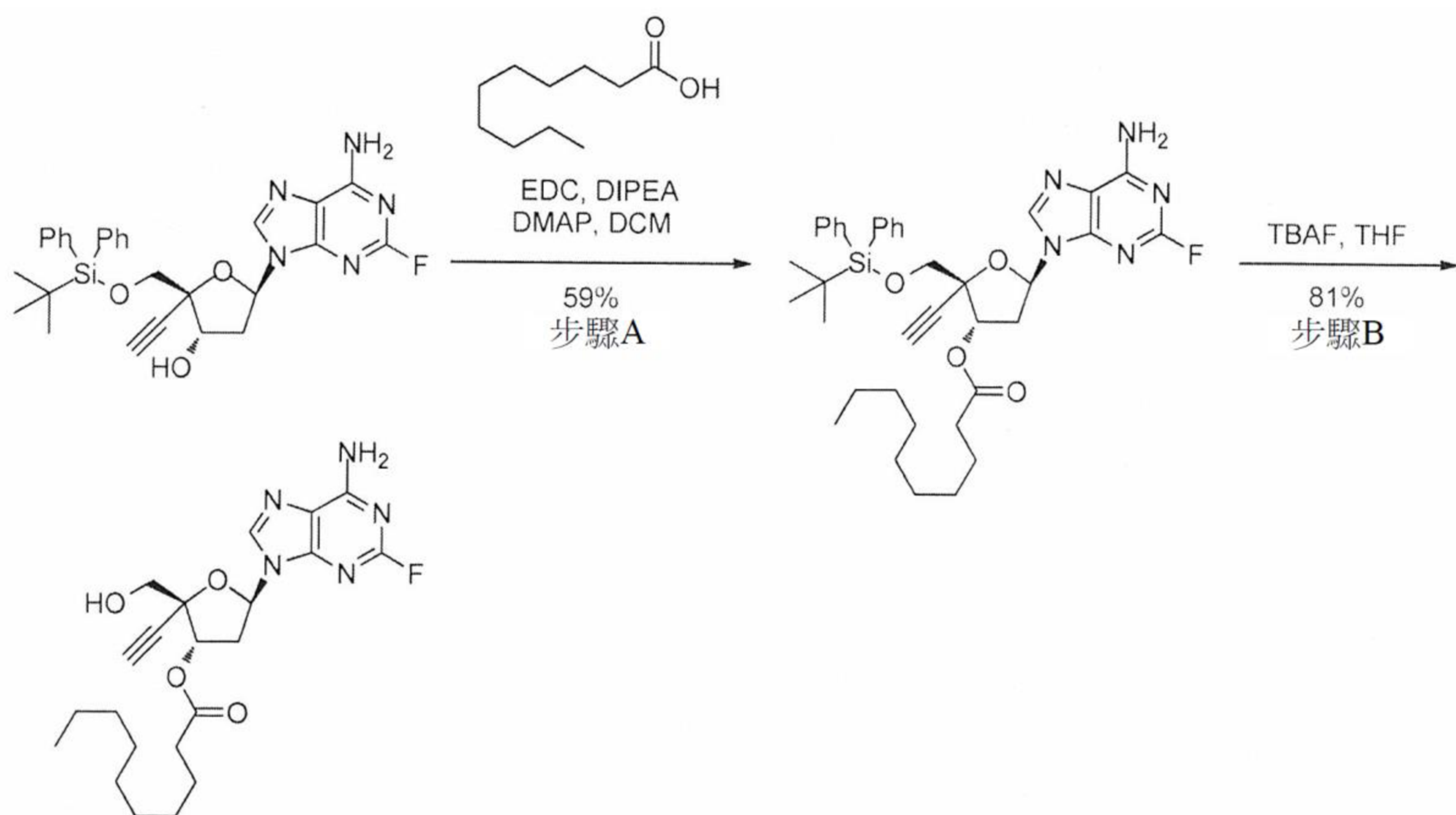
步驟B：十四烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯。在0℃向於DCM (0.5 mL)中之(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-醇(31 mg, 0.058 mmol)及DMAP (7.12 mg, 0.058 mmol)之攪拌溶液中添加三乙胺(0.024 mL, 0.175 mmol)，隨後為於DCM (0.2 mL)中之十四烷醯基氯(tetradecanoyl chloride; 28.8 mg, 0.117 mmol)溶液。使混合物升溫至環境溫度且攪拌隔夜。將混合物濃縮且接著在矽膠上純化(4 g管柱, 0-50% DCM/EtOAc)，以得到成無色殘餘物狀之標題化合物(28.6 mg, 66%)。C₄₂H₅₆FN₅O₄Si之LCMS (ESI) m/z之計算值：741.4。實際值：742.5 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 7.97 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 4H), 7.48-7.34 (m, 6H), 6.50 (dd, J = 6.2, 7.4 Hz, 1H), 5.93 (br s, 2H), 5.82 (dd, J = 4.1, 6.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J

= 11.3 Hz, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.44-2.37 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.42-1.19 (m, 20H), 1.09 (s, 9H), 0.92-0.84 (m, 3H)。

步驟C：十四烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯在環境溫度下向於THF (0.500 mL))中之十四烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯(28.6 mg, 0.039 mmol)之溶液中添加於THF (0.070 mL, 0.070 mmol)中之1 M TBAF溶液。將混合物攪拌20分鐘、用AcOH (6滴)處理且接著濃縮至乾燥。將殘餘物在矽膠(4 g管柱, 0-10% DCM/MeOH)上純化, 以得到呈無色殘餘物狀之標題化合物(16.2 mg, 82%)。C₂₆H₃₈FN₅O₄之LCMS (ESI) m/z之計算值：503.3。實際值：504.4 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.34 (s, 1H), 8.06-7.77 (m, 2H), 6.31 (dd, J = 6.4, 8.0 Hz, 1H), 5.62-5.53 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.62 -1.53 (m, 2H), 1.34-1.15 (m, 20H), 0.89-0.80 (m, 3H)。

【0158】

實例3：癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

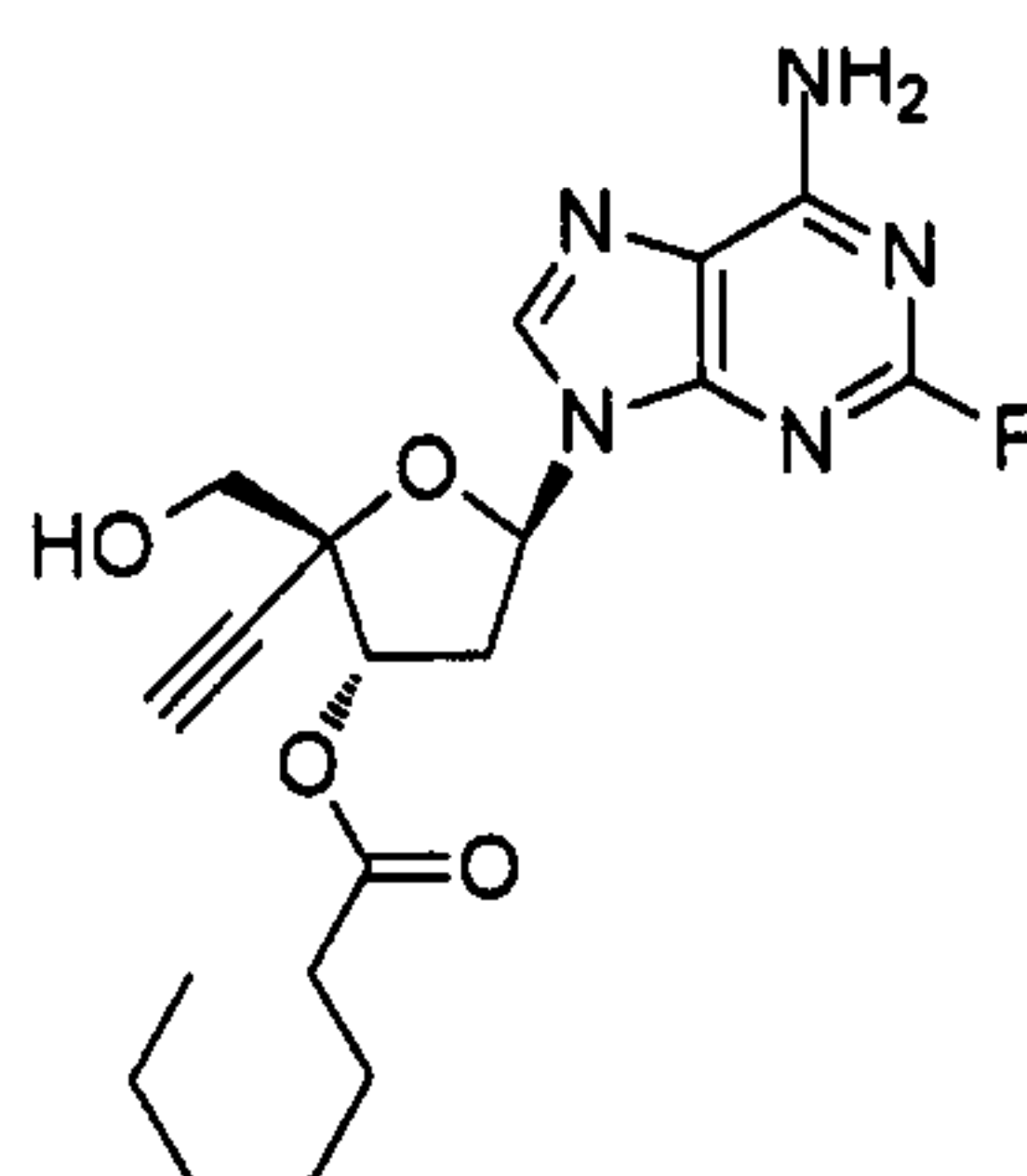


步驟A： 癸酸(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯在環境溫度下向於DCM (0.6 mL)中之(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-醇(32.6 mg, 0.061 mmol)、癸酸(21.13 mg, 0.123 mmol)及DMAP (7.49 mg, 0.061 mmol)之攪拌溶液中添加EDC (35.3 mg, 0.184 mmol)，隨後為DIPEA (0.054 mL, 0.307 mmol)且使混合物攪拌隔夜。將混合物濃縮且接著在矽膠上純化(4 g管柱, 0-50% DCM/EtOAc)，以得到成無色殘餘物狀之標題化合物(24.7 mg, 59%)。C₃₈H₄₈FN₅O₄之LCMS (ESI) *m/z*之計算值：685.4。實際值：686.5 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 7.97 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 4H), 7.48-7.34 (m, 6H), 6.50 (dd, *J* = 6.2, 7.4 Hz, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.82 (dd, *J* = 3.9, 7.0 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.40-2.38 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 12H), 1.10 (s, 9H), 0.93-0.84 (m, 3H)。

步驟B：癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(**羥基甲基**)四氫呋喃-3-基酯在環境溫度下向於THF (0.5 mL)中之癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯(24.7 mg, 0.036 mmol)溶液中添加於THF (0.074 mL, 0.074 mmol)之1 M TBAF溶液中。將混合物攪拌15分鐘、用AcOH (6滴)處理且接著濃縮至乾燥。將殘餘物在矽膠(4 g管柱, 0-10% DCM/MeOH)上純化, 以得到無色殘餘物。 $C_{22}H_{30}FN_5O_4$ 之LCMS (ESI) m/z 之計算值: 447.2。實際值: 448.3 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.34 (s, 1H), 8.10-7.73 (m, 2H), 6.31 (dd, $J=6.4, 7.6$ Hz, 1H), 5.64-5.50 (m, 2H), 3.75-3.54 (m, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 1H, 重疊DMSO峰), 2.42-2.35 (m, 2H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.25 (m, 12H), 0.90-0.76 (m, 3H)。

【0159】

實例4：庚酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(**羥基甲基**)四氫呋喃-3-基酯

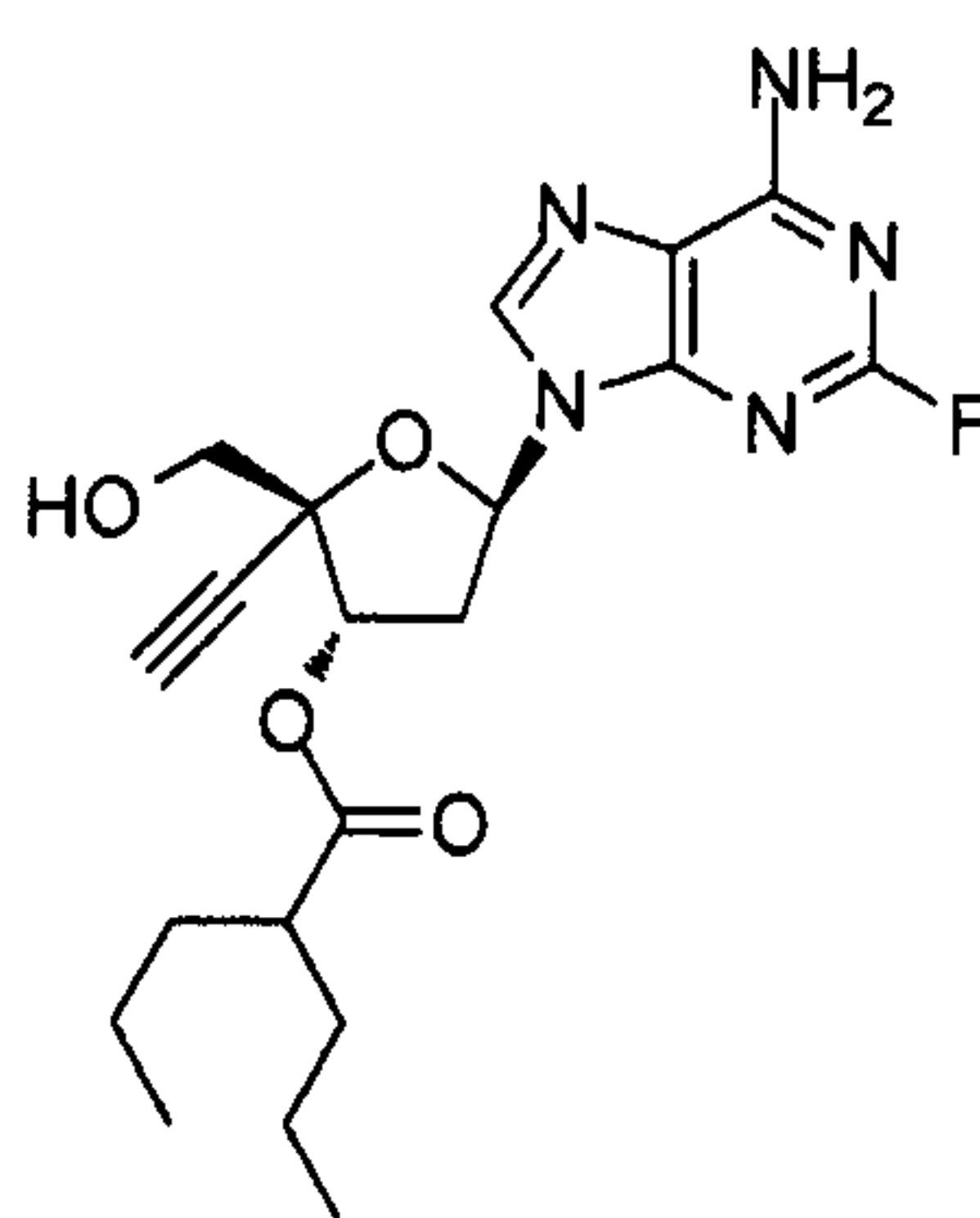


標題化合物係以如實例3類似之方式, 其中例外為在步驟A中使用庚酸且接著使用矽膠層析法純化, 隨後為在步驟B中使用RP-HPLC (C18, 具有0.1% FA之10-100% MeCN/水)。 $C_{19}H_{24}FN_5O_4$ 之LCMS (ESI) m/z 之計算值: 405.2。實際值: 406.3 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ

= 8.27 (s, 1H), 6.46-6.40 (m, 1H), 5.71 (dd, $J=3.5, 6.6$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.45-1.24 (m, 6H), 0.96-0.86 (m, 3H)。

【0160】

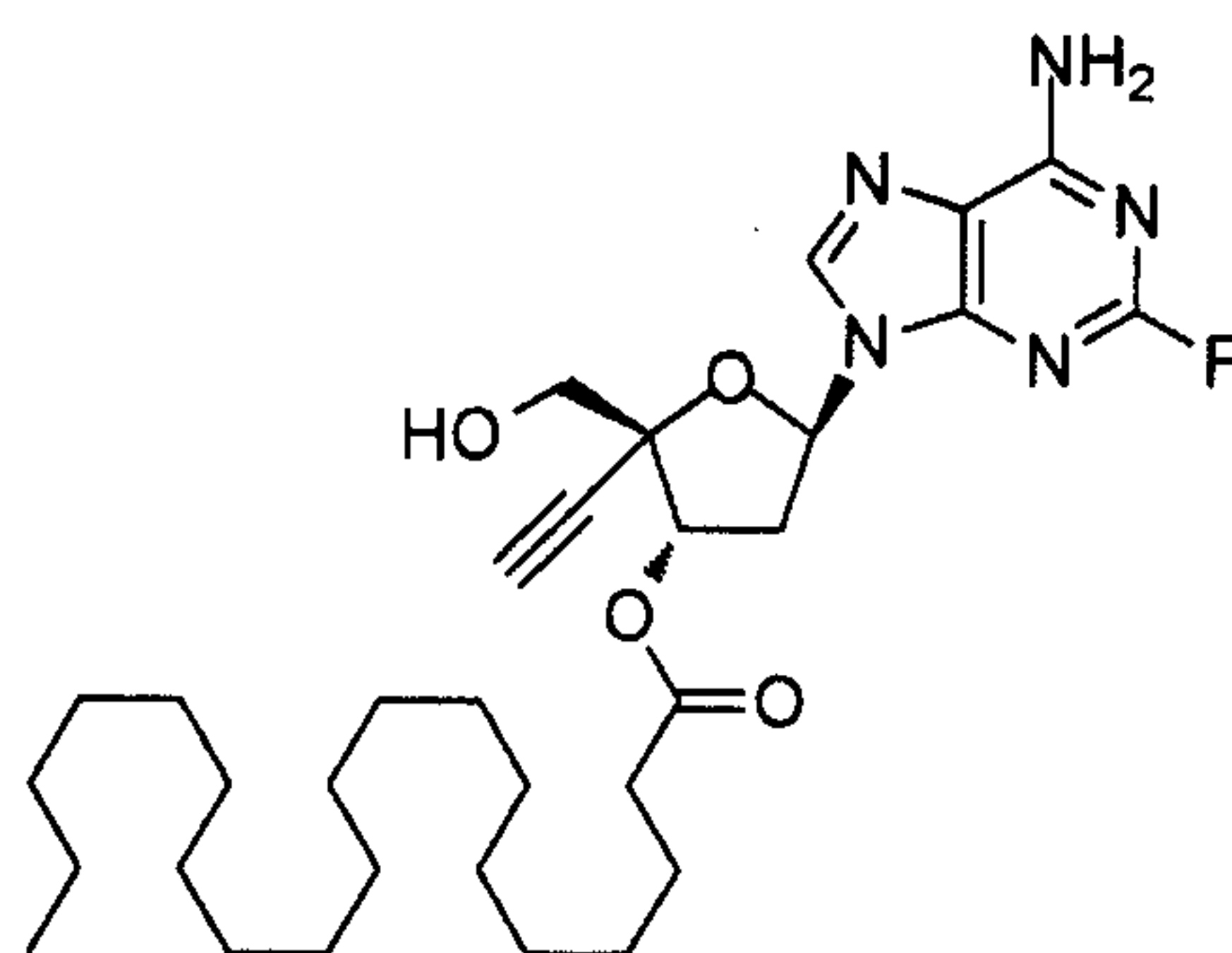
實例5：戊酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基2-丙酯



標題化合物係以與實例3類似之方式製得，其中例外為在步驟A中使用2-丙基戊酸。C₂₀H₂₆FN₅O₄之LCMS (ESI) m/z之計算值：419.2。實際值：420.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.35 (s, 1H), 8.06-7.72 (m, 2H), 6.33-6.28 (m, 1H), 5.63-5.52 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.52-2.38 (m, 2H, 重疊DMSO峰), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 4H), 0.91-0.85 (m, 6H)。

【0161】

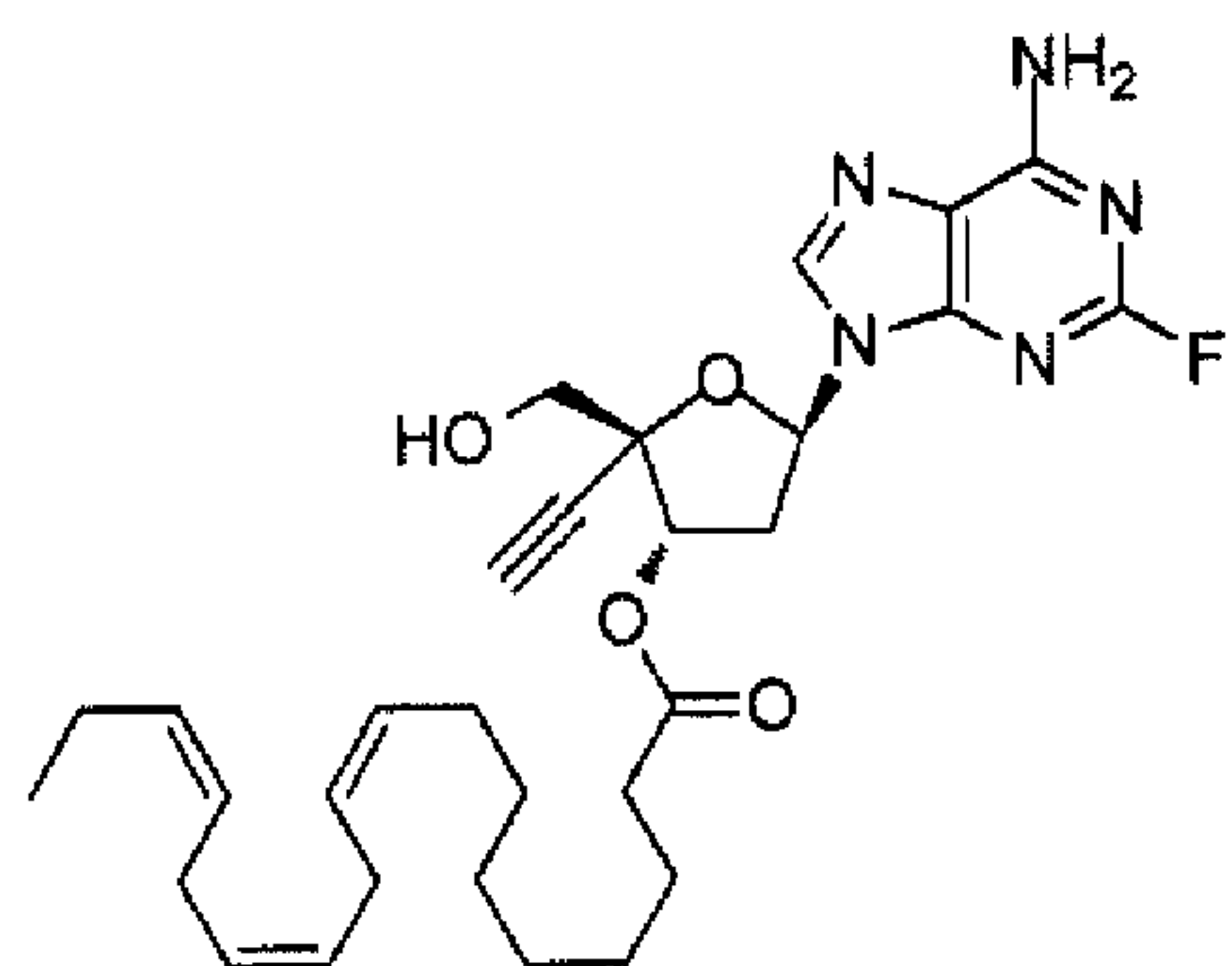
實例6：二十烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯



標題化合物係以與實例3類似之方式製得，其中例外為在步驟A中使用二十烷酸。C₃₂H₅₀FN₅O₄之LCMS (ESI) m/z之計算值：587.4。實際值：588.6 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.34 (s, 1H), 8.06-7.76 (m, 2H), 6.31 (dd, *J* = 6.2, 7.8 Hz, 1H), 5.62-5.54 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H, 重疊DMSO峰), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.34-1.19 (m, 32H), 0.88-0.80 (m, 3H)。

【0162】

實例7：十八碳-9,12,15-三烯酸(9Z,12Z,15Z)-(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

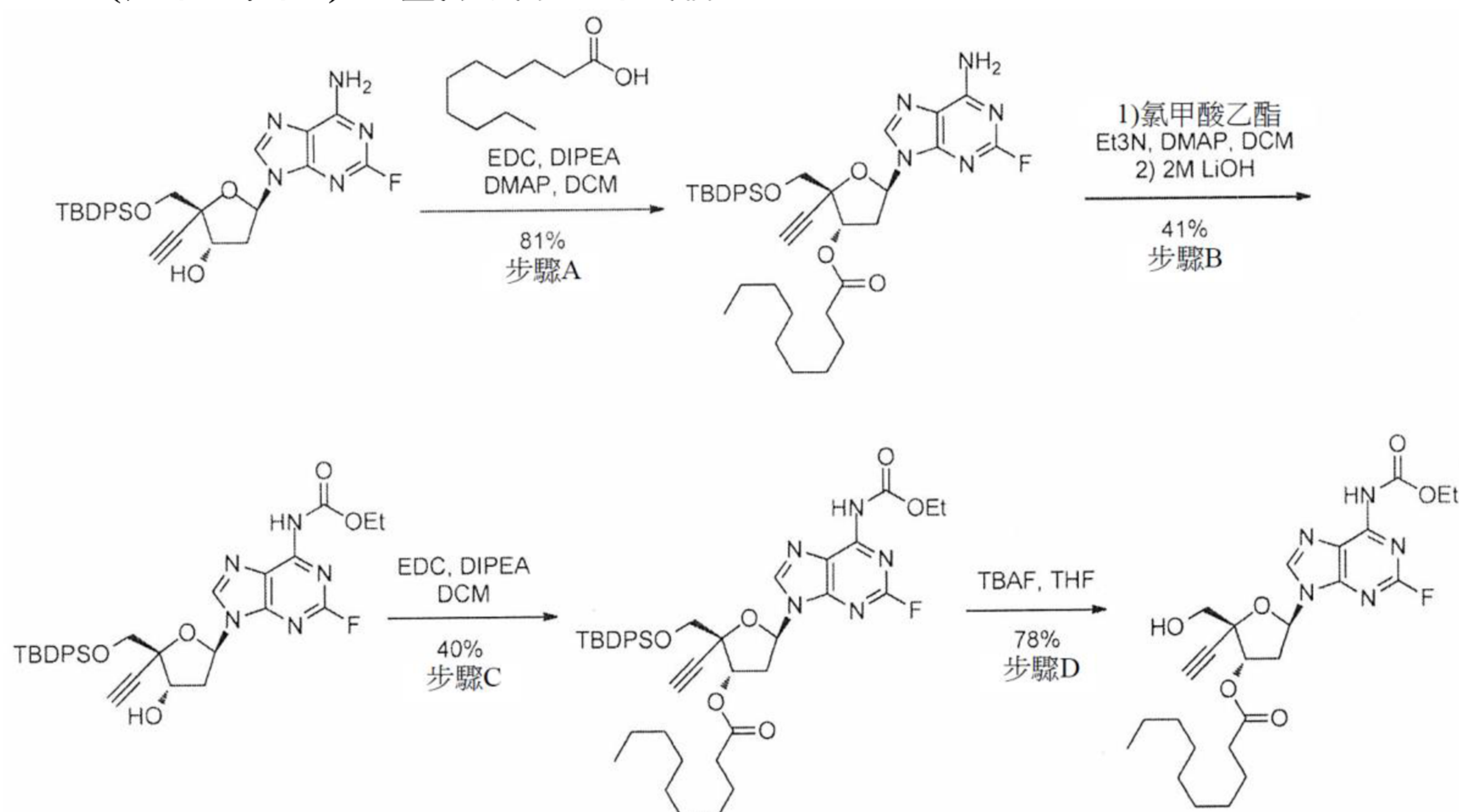


標題化合物係以與實例3類似之方式製得，其中例外為在步驟A中使用(9Z,12Z,15Z)-十八碳-9,12,15-三烯酸。C₃₀H₄₀FN₅O₄之LCMS (ESI) m/z之計算值：553.3。實際值：554.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 7.84 (s, 1H), 6.34 (dd, *J* = 5.5, 9.4 Hz, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.55 (dd, *J* = 3.1, 11.3 Hz, 1H), 5.46-5.27 (m, 4H), 4.08-4.01 (m, 1H),

3.99-3.88 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.46-2.37 (m, 3H), 2.15-2.02 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 3H), 1.44-1.28 (m, 10H), 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

【0163】

實例8：癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-((乙氧基羰基)胺基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯



步驟A：癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯在環境溫度下向於DCM (0.6 mL)中之(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-醇(40.3 mg, 0.076 mmol)、癸酸(26.1 mg, 0.152 mmol)及DMAP (9.26 mg, 0.076 mmol)之攪拌溶液中添加EDC (43.6 mg, 0.227 mmol)，繼之以DIPEA (0.066 mL, 0.379 mmol)且將混合物攪拌130分鐘。將混合物濃縮至乾燥且接著在矽膠(4 g管柱, 0-50% DCM/EtOAc)上純化，以得到無色殘餘物(42 mg, 81%)。C₃₈H₄₈FN₅O₄Si之LCMS (ESI) m/z之計算值：685.4。實際

值：686.4 (M+1)⁺。

步驟B：胺基甲酸(9-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-4-羥基四氫呋喃-2-基)-2-氟-9*H*-嘌呤-6-基)乙酯在0℃向於DCM (0.5 mL)中之癸酸(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯(42 mg, 0.061 mmol)及DMAP (7.45 mg, 0.061 mmol)溶液中添加三乙胺(0.026 mL, 0.183 mmol)，繼之以於DCM (85 μL)中之氯甲酸乙酯(0.015 mL, 0.153 mmol)溶液。將混合物在0℃下攪拌5分鐘、升溫至環境溫度且接著攪拌一小時。添加飽和NaHCO₃，且用EtOAc萃取混合物。萃取物經鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮為黃色殘餘物。在環境溫度下將殘餘物溶解於THF (0.600 mL)及MeOH (0.2 mL)之混合物中且接著經2 M LiOH (0.061 mL, 0.122 mmol)處理。使混合物攪拌10分鐘。添加1 N HCl (120 μL)，將混合物用水稀釋且接著用EtOAc萃取(添加鹽水以幫助清除乳液)。萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物在矽膠(4 g管柱，0-50% DCM/EtOAc)上純化，以得到呈無色殘餘物狀之標題化合物(15.2 mg, 41%)。C₃₁H₃₄FN₅O₅Si之LCMS (ESI) m/z之計算值：603.2。實際值：604.3 (M+1)⁺。

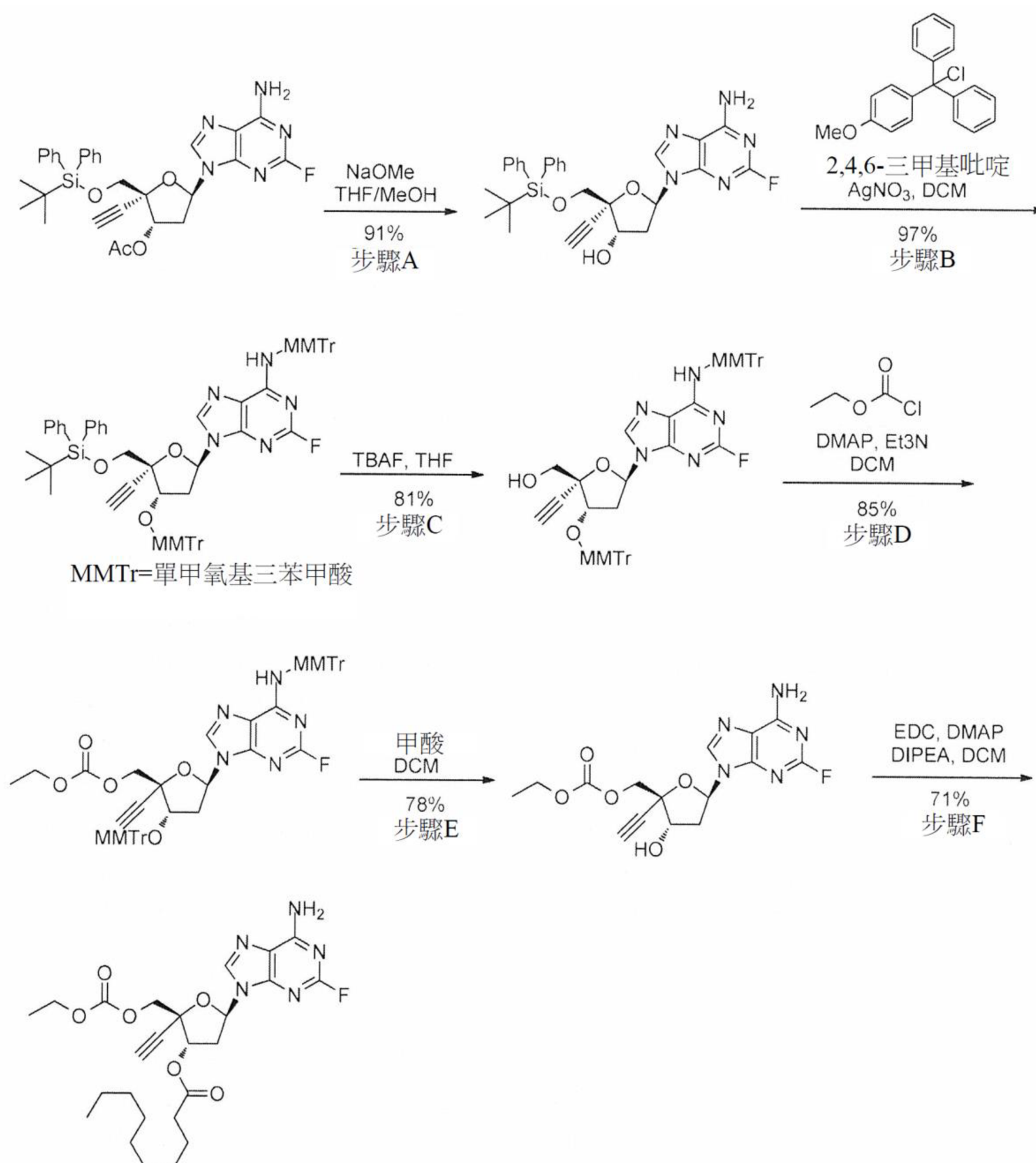
步驟C：癸酸(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-(6-((乙氧基羰基)胺基)-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯在環境溫度下向於DCM (0.4 mL)中之胺基甲酸(9-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-4-羥基四氫呋喃-2-基)-2-氟-9*H*-嘌呤-6-基)乙酯(15.2 mg, 0.025 mmol)、癸酸(8.61 mg, 0.05 mmol)及DMAP (3.05 mg, 0.025 mmol)之攪拌溶液中添加EDC (14.38 mg, 0.075

mmol)及DIPEA (0.022 mL, 0.125 mmol)。將混合物攪拌兩小時、濃縮且接著在矽膠(4 g管柱, 0-50% DCM/EtOAc)上純化, 以得到無色殘餘物(7.5 mg, 40%)。C₄₁H₅₂FN₅O₆Si之LCMS (ESI) m/z之計算值: 757.4。實際值: 758.4 (M+1)⁺。

步驟D: 癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-((乙氧基羰基)胺基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯。在環境溫度下向於THF (0.4 mL)中之癸酸(2R,3S,5R)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-(6-((乙氧基羰基)胺基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯(7.5 mg, 0.01 mmol)溶液中添加於THF (0.015 mL, 0.015 mmol)中之1 M TBAF溶液且將混合物攪拌5分鐘。混合物經濃縮, 接著藉由RP-HPLC (C18, 具有0.1% FA之10-100% MeCN/水), 以得到呈無色殘餘物狀之標題化合物(4 mg, 78%)純化。C₂₅H₃₄FN₅O₆之LCMS (ESI) m/z之計算值: 519.3。實際值: 520.8 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.11-10.85 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 5.61 (dd, J = 3.7, 6.4 Hz, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.73-3.55 (m, 3H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.35-1.19 (m, 15H), 0.88-0.81 (m, 3H)。

【0164】

實例9: 癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯



步驟A：(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-醇。向於1:1 THF/MeOH (4 mL)中之乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯(0.62 g, 1.08 mmol)之攪拌溶液中添加25% NaOMe/MeOH (3滴)。在室溫下攪拌所得溶液。在30分鐘之後，LCMS指示完成反應。溶液經冰AcOH (5滴)處理且在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物分溶於8:2氯仿/iPrOH與NaHCO₃半飽和水溶液

之間且相分離。再用兩份8:2氯仿/iPrOH萃取水相。經合併之有機溶液經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮至乾燥，以得到呈白色固體狀之標題化合物(0.52 g, 91%)。C₂₈H₃₀FN₅O₃Si之LCMS (ESI) m/z之計算值：531.2。實際值：532.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.53-7.66 (m, 4H), 7.22-7.45 (m, 6H), 6.32 (dd, *J* = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.87 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)。

步驟B：9-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)-2-氟基-N-((4-甲氧基苯基)二苯基)-9*H*-嘌呤-6-胺。向於DCM (8 mL)中之(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-醇(0.510 g, 0.959 mmol)之攪拌懸浮液中添加硝酸銀(0.489 g, 2.88 mmol)、2,4,6-三甲基吡啶(0.766 mL, 5.76 mmol)及(氯基(4-甲氧基苯基)亞甲基)二苯(0.889 g, 2.88 mmol)。在RT下攪拌所得橙色懸浮液。在2小時之後，LCMS指示完成反應。將混合物用EtOAc稀釋且經由矽藻土過濾以移除固體。將濾液用10%檸檬酸水溶液(2×)、NaHCO₃飽和水溶液(2×)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，以得到淡黃色泡沫。使此材料經過急驟層析(矽膠，0-100% EtOAc/己烷)以得到呈白色泡沫狀之標題化合物(1.00 g, 97%)。C₆₈H₆₂FN₅O₅Si之LCMS (ESI) m/z之計算值：1075.5。實際值：1076.7 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.62 (m, 35H), 6.98 (s, 1H), 6.74-6.82 (m, 4H), 6.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.77 (s, 1H), 1.71 (t, *J* = 6.3

Hz, 2H), 0.87 (s, 9H)。

步驟C：*((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯甲基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)甲醇*。向於THF (8 mL)中之9-((2R,4S,5R)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)-2-氟基-N-((4-甲氧基苯基)二苯甲基)-9H-嘌呤-6-胺(0.99 g, 0.92 mmol)攪拌溶液中逐滴添加1 M TBAF/THF (1.38 ml, 1.38 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液。在1小時之後，LCMS指示完成反應。溶液經冰AcOH (0.10 mL)處理且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於MeOH/DCM中且再次濃縮至乾燥。使殘餘物經過急驟層析(矽膠，0-100% EtOAc/己烷)以得到呈白色固體之標題化合物(0.623 g, 81%)。C₅₂H₄₄FN₅O₅之LCMS (ESI) m/z之計算值：837.3。實際值：838.6 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47-7.54 m, 4H), 7.12-7.38 (m, 20H), 6.79-6.88 (m, 4H), 6.04 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.49-1.58 (m, 1H)。

步驟D：*碳酸乙基(((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯甲基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)甲基)酯*。在0°C向於DCM (0.7 mL)中之((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯甲基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)甲醇(49 mg, 0.058 mmol)及DMAP (7.14 mg, 0.058 mmol)之攪拌溶液中添加三乙胺(0.024 mL, 0.175 mmol)，繼之以於DCM (0.1 mL)中之氯甲酸乙酯(0.011 mL, 0.117

mmol)溶液中。將混合物在0℃下攪拌5分鐘且接著升溫至環境溫度且攪拌90分鐘。將混合物濃縮且接著在矽膠(4 g管柱，0-50% DCM/EtOAc)上純化，以得到呈白色固體之標題化合物(45 mg，85%)。C₅₅H₄₈FN₅O₇之LCMS (ESI) m/z之計算值：909.4。實際值：910.4 (M+1)⁺。

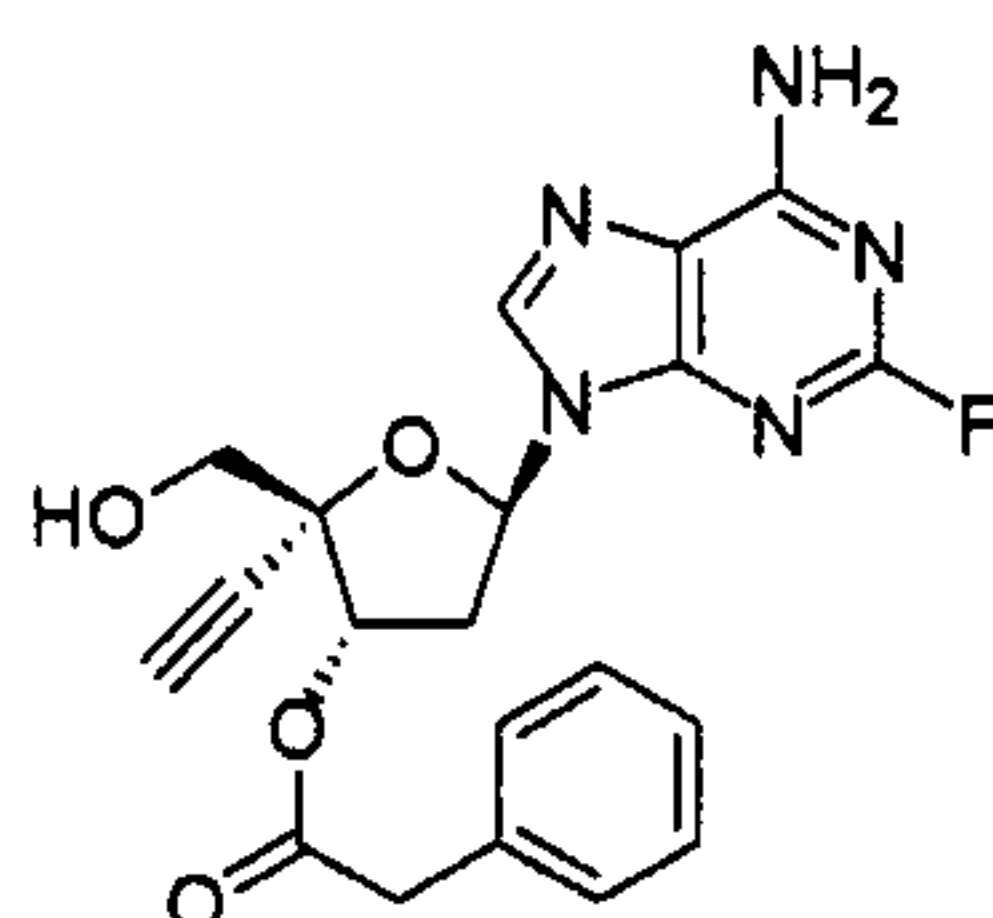
步驟E：碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基乙酯向於DCM (1.0 mL)中之碳酸(((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯甲基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)甲基)乙酯(45 mg，0.049 mmol)溶液中逐滴添加甲酸(0.5 mL，13.04 mmol)且使混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。將混合物濃縮且接著在矽膠(4 g管柱，0-10% DCM/MeOH)上純化，以得到呈白色固體之標題化合物(13.8 mg，78%)。C₁₅H₁₆FN₅O₅之LCMS (ESI) m/z之計算值：365.1。實際值：366.2 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ = 8.15 (s, 1H), 6.33 (dd, *J* = 3.9, 7.8 Hz, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 3H)。

步驟F：癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯在環境溫度下向於DCM (0.5 mL)中之碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基乙酯(13.8 mg，0.038 mmol)及DMAP (7.14 mg，0.058 mmol)之攪拌溶液中添加EDC (21.85 mg，0.114 mmol)及DIPEA (0.033 mL，0.19 mmol)且使混合物攪拌約3小時。將混合物濃縮且接著在矽膠(0-50% DCM/EtOAc)上純化，以得到呈白色固體之標題化合物(14

mg, 71%)。C₂₅H₃₄FN₅O₆之LCMS (ESI) m/z之計算值：519.3。實際值：520.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.31 (s, 1H), 8.07-7.74 (m, 2H), 6.38-6.32 (m, 1H), 5.69 (dd, J=5.3, 6.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 12H), 1.17 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.90-0.82 (m, 3H)。

【0165】

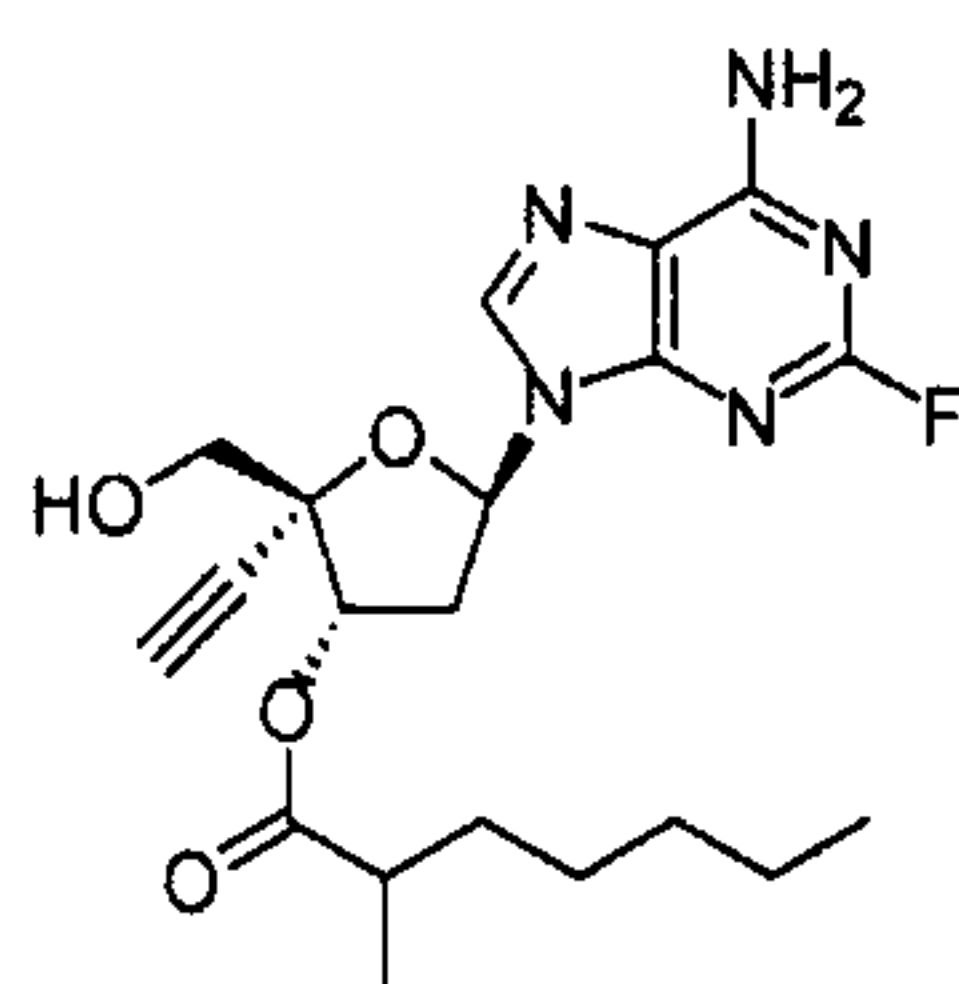
實例10：苯基乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基2-酯



如本文中所描述製備標題化合物以用於合成2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯，在步驟A中用苯乙酸取代2-己基癸酸。C₂₀H₁₈FN₅O₄之LCMS (ESI) m/z之計算值：411.1。實際值：412.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.25 (s, 1H), 7.44-7.17 (m, 5H), 6.41 (dd, J = 6.2, 7.6 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 3.6, 6.7 Hz, 1H), 3.91-3.70 (m, 4H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.60 (ddd, J = 3.5, 6.2, 13.9 Hz, 1H)。

【0166】

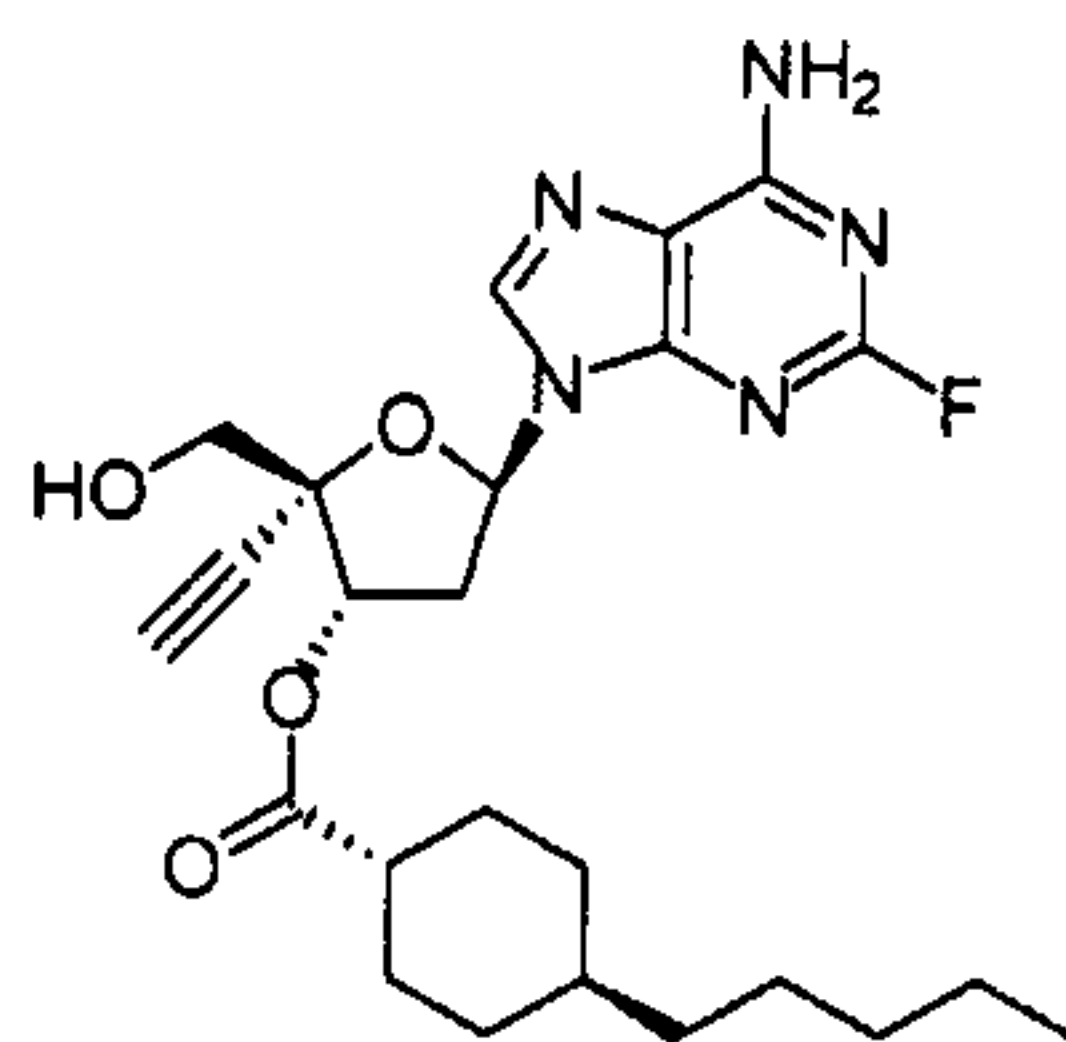
實例11：2-甲基庚酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯



如本文中所描述製備標題化合物以用於合成2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯，在步驟A中用2-甲基庚酸取代2-己基癸酸。C₂₀H₂₆FN₅O₄之LCMS (ESI) m/z之計算值：419.2。實際值：420.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.84 (m, 1H), 6.34 (dd, *J* = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 5.98 (br s, 2H), 5.77 (dd, *J* = 2.1, 6.2 Hz, 1H), 5.43-5.30 (m, 1H), 4.11-3.87 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.59-2.42 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.41-1.26 (m, 6H), 1.26-1.19 (m, 3H), 0.95-0.86 (m, 3H)。

【0167】

實例12：(1s,4S)-4-戊基環乙基-1-羧酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

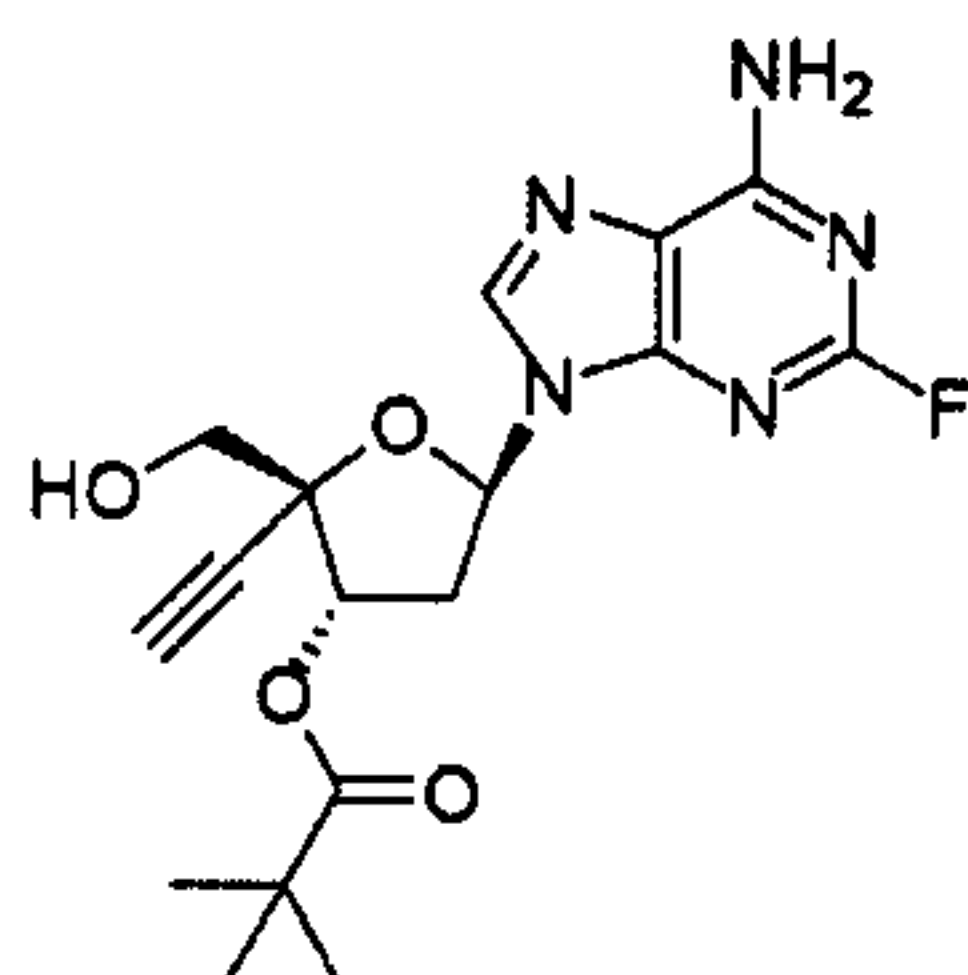


如本文中所描述製備標題化合物以用於合成2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯，在步驟A中用反-4-戊基環乙基-1-甲酸取代2-己基癸酸。C₂₄H₃₂FN₅O₄之LCMS (ESI) m/z之計算值：473.2。實際值：474.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 6.34 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 5.96 (br

s, 2H), 5.76 (dd, $J = 1.7, 6.2$ Hz, 1H), 5.40 (br dd, $J = 2.9, 11.0$ Hz, 1H), 4.08-3.88 (m, 2H), 3.19 (ddd, $J = 6.3, 9.2, 13.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.45 (ddd, $J = 1.9, 5.6, 13.7$ Hz, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.49 (tq, $J = 3.3, 12.8$ Hz, 2H), 1.37-1.17 (m, 9H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 3H)。

【0168】

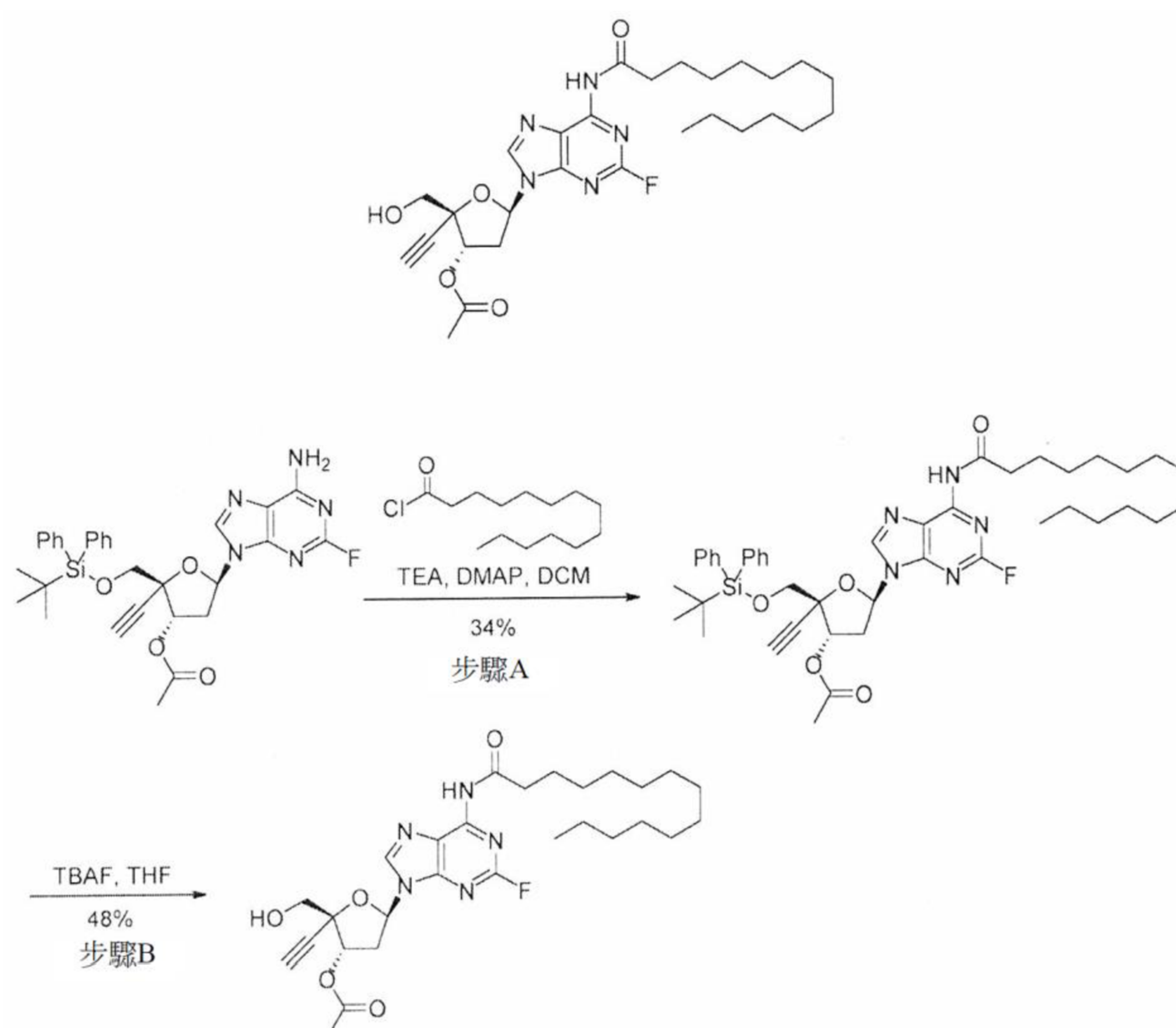
實例13：特戊酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯



如本文中所描述製備標題化合物以用於合成2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯，在步驟A中用特戊酸取代2-己基癸酸。C₁₇H₂₀FN₅O₄之LCMS (ESI) m/z之計算值：377.2。實際值：378.5 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.09-7.77 (m, 2H), 6.31 (dd, $J=6.2, 7.8$ Hz, 1H), 5.63-5.57 (m, 1H), 5.54 (dd, $J=3.1, 6.2$ Hz, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 3.08-2.95 (m, 1H), 1.22 (s, 9H)。

【0169】

實例14：乙酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四烷醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯



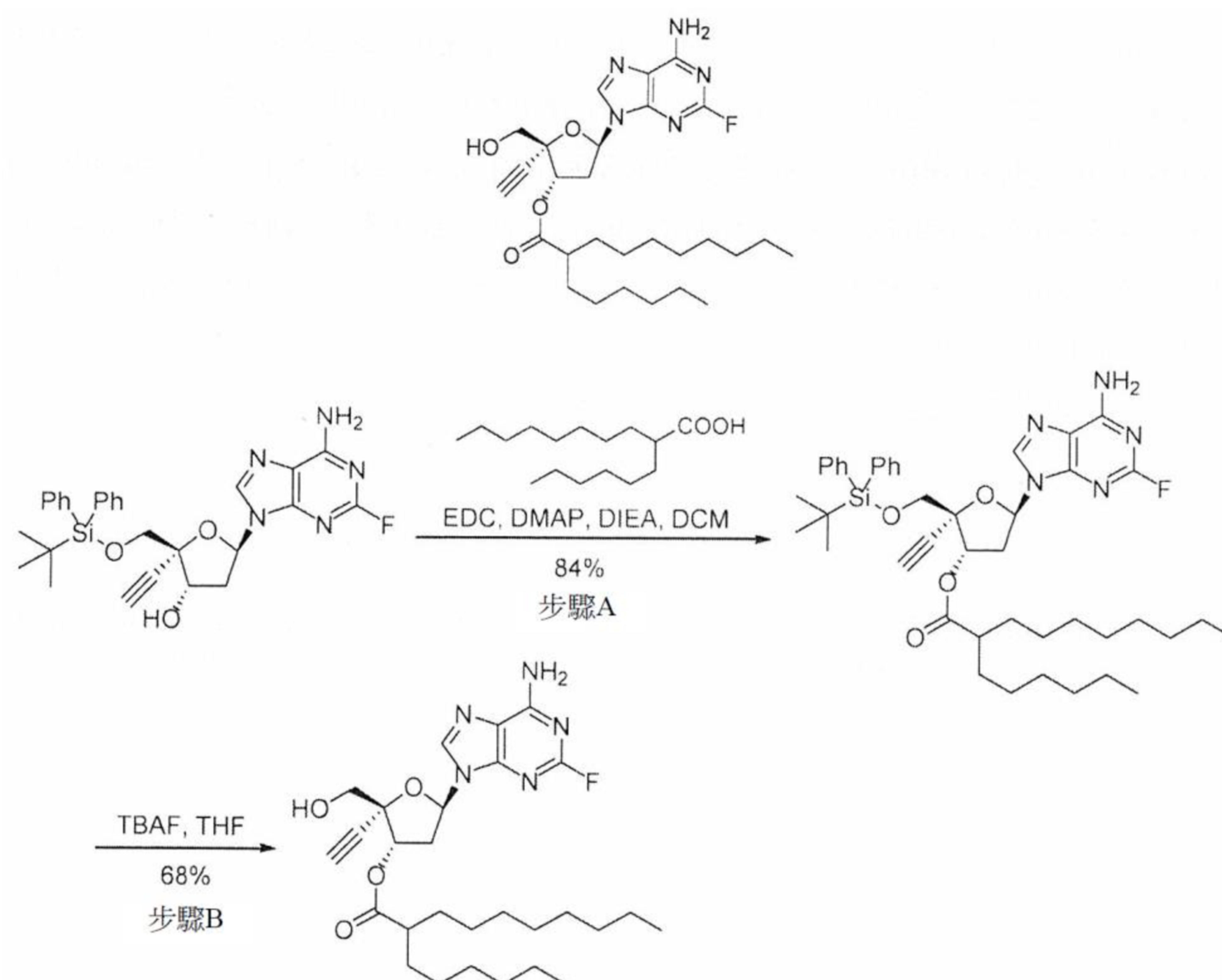
步驟A：乙酸(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四烷醯胺基-9*H*-嘌呤-9-基)四氫呋喃-3-基酯。將於DCM (3.5 mL)中之乙酸(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯(200 mg, 0.349 mmol)及DMAP (42.6 mg, 0.349 mmol)之冰冷溶液用TEA (0.146 mL, 1.05 mmol)，繼之以於DCM (1 mL)中之十四醯基氯(0.142 mL, 0.523 mmol)溶液處理。將反應物在0℃攪拌10 min，且接著在室溫下攪拌18 h。將反應混合物減壓濃縮至乾燥。使殘餘物經過急驟層析(矽膠，0-30% EtOAc/DCM)，以得到呈透明膜狀之標題化合物(93 mg, 34%)。C₄₄H₅₈FN₅O₅Si之LCMS (ESI) *m/z*之計算值：783.4。實際值：784.7 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72-7.59 (m, 4H), 7.51-7.33 (m, 6H), 6.52 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 3.9, 7.0 Hz, 1H), 4.12-3.89 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.76 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.46-

1.17 (m, 20H), 1.09 (s, 9H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

步驟B：乙酸(2*R*,3*S*,5*R*)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四烷醯胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯。將於THF (2.2 mL)中之乙酸(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四烷醯胺基-9*H*-嘌呤-9-基)四氫呋喃-3-基酯(177 mg, 0.226 mmol)溶液用TBAF (1 M於THF中) (0.293 mL, 0.293 mmol)處理且在室溫下攪拌85 min。將反應混合物濃縮至乾燥且使殘餘物經過急驟層析(矽膠, 0-100% EtOAc/DCM, 接著0-20% MeOH/EtOAc), 以得到呈白色固體之標題化合物(62 mg, 48%)。C₂₈H₄₀FN₅O₅之LCMS (ESI) m/z 之計算值: 545.3。實際值: 546.5 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.40 (dd, $J = 5.5, 9.0$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 2.0, 6.2$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 3.7, 11.1$ Hz, 1H), 4.12-3.89 (m, 2H), 3.17 (ddd, $J = 6.4, 9.0, 13.9$ Hz, 1H), 2.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.53 (ddd, $J = 2.0, 5.7, 13.9$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.76 (quin, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.49-1.15 (m, 20H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0170】

實例15：2-己基癸酸(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯



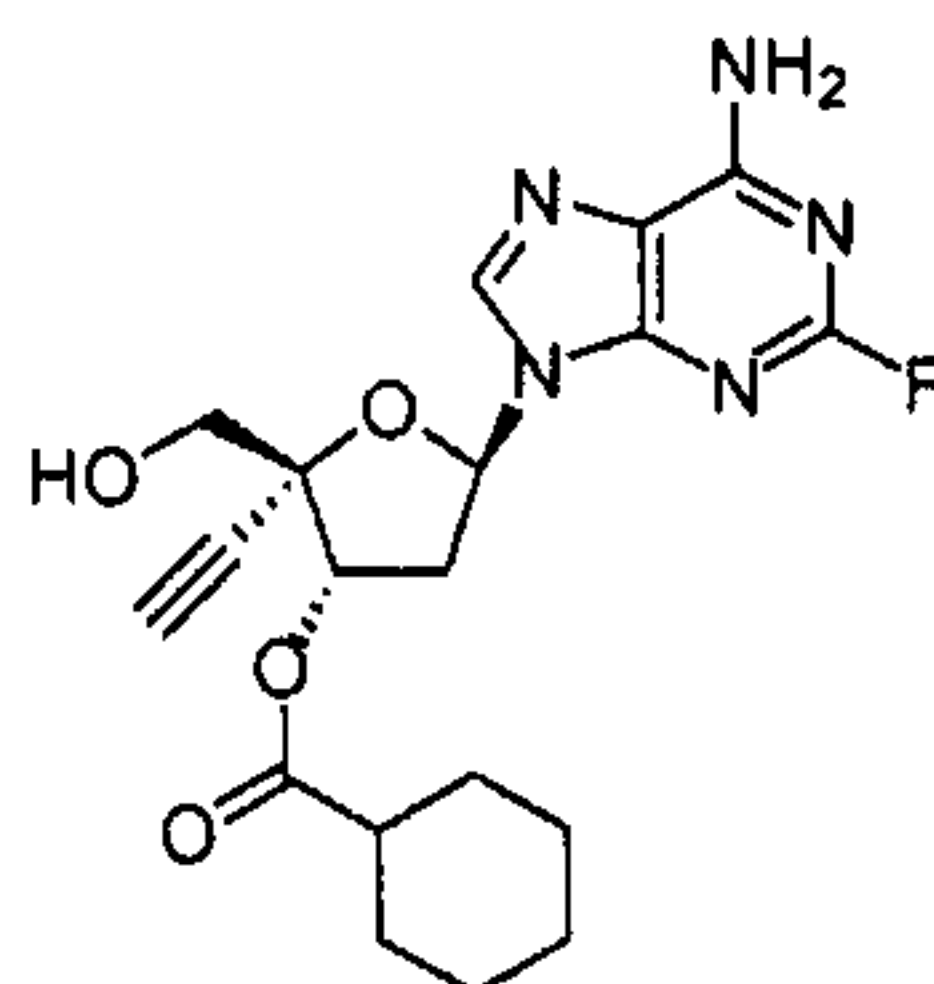
步驟A：2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯。將於DCM (1.5 mL)中之(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-醇(50 mg, 0.094 mmol)懸浮液用2-己基癸酸(0.055 mL, 0.19 mmol)、DMAP (11.5 mg, 0.094 mmol)、EDC (54.1 mg, 0.282 mmol)、DIEA (0.082 mL, 0.47 mmol)處理，且在室溫下攪拌18 h。將反應物濃縮且藉由急驟層析(矽膠，0-75% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以得到呈透明膜狀之混合2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯(61 mg, 84%)。C₄₄H₆₀FN₅O₄Si之LCMS (ESI) m/z之計算值：769.4。實際值：770.7 (M+1)⁺。

步驟B：2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯。將於THF (1.6 mL)中之混合2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基

基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯(61 mg, 0.079 mmol)之冰冷溶液用TBAF (1 M於THF中) (0.119 mL, 0.118 mmol)處理且在0°C下攪拌2 h。反應物用AcOH (~0.5 mL)淬滅、用水稀釋，且用EtOAc萃取。合併之有機物用鹽水洗滌(5×)，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，0-100% EtOAc/DCM)進行純化得到呈白色固體之2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯(29.4 mg, 68%)。C₂₈H₄₂FN₅O₄之LCMS (ESI) m/z之計算值：531.3。實際值：532.5 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 6.33 (dd, *J* = 5.7, 8.6 Hz, 1H), 6.12-5.83 (m, 2H), 5.77 (dd, *J* = 2.5, 6.3 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 3.7, 11.1 Hz, 1H), 4.13-4.00 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 6.4, 8.6, 13.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.53-2.38 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.59-1.43 (m, 2H), 1.41-1.17 (m, 20H), 1.00-0.79 (m, 6H)。

【0171】

實例16：環己基羧酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

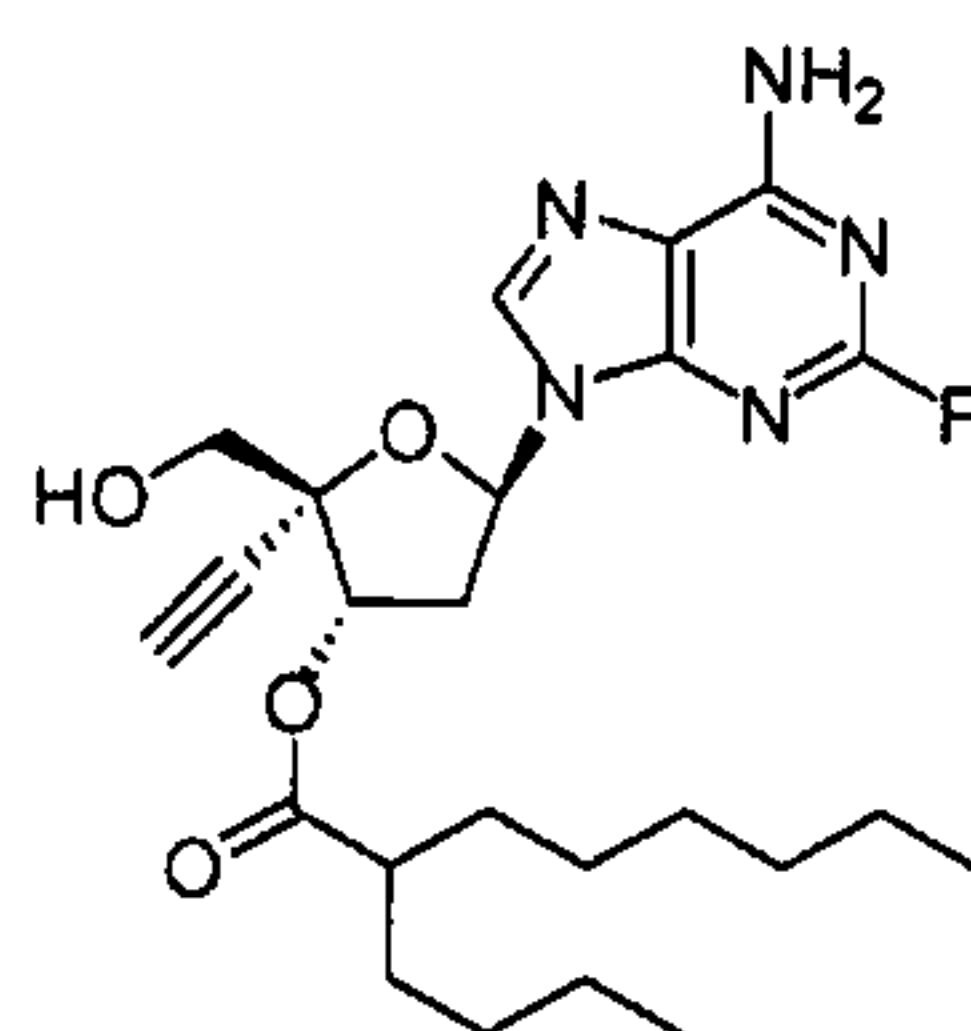


如本文中所描述製備標題化合物以用於合成2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯，在步驟A中用環己基甲酸取代2-己基癸酸。C₂₀H₂₄FN₅O₄之LCMS (ESI) m/z之計算值：403.2。實際值：404.3 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-

d_4) δ 8.26 (s, 1H), 6.43 (dd, $J = 6.4, 7.6$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 3.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.09-2.90 (m, 1H), 2.60 (ddd, $J = 3.6, 6.3, 13.9$ Hz, 1H), 2.43 (tt, $J = 3.7, 11.1$ Hz, 1H), 2.11-1.90 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 3H)。

【0172】

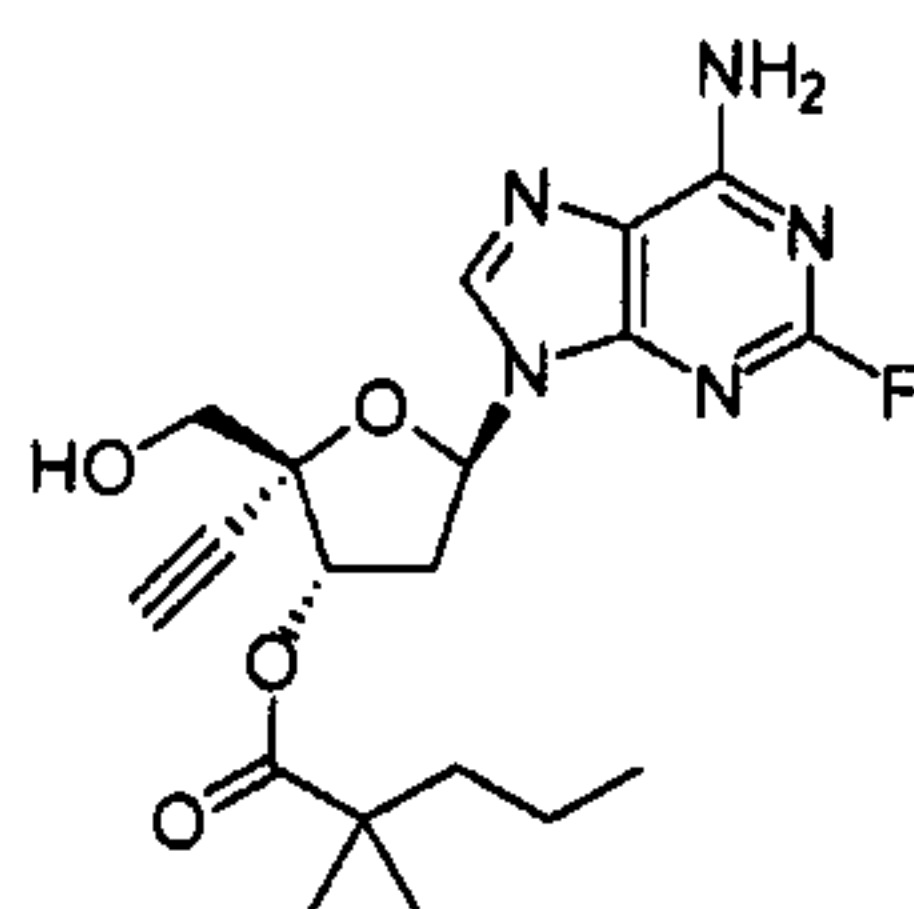
實例17：2-丁基辛酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯



如本文中所描述製備標題化合物以用於合成2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯，在步驟A中用2-丁基辛酸取代2-己基癸酸。 $C_{24}H_{34}FN_5O_4$ 之LCMS (ESI) m/z 之計算值：475.3。實際值：476.4 ($M+1$)⁺。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 6.33 (dd, $J = 5.7, 8.6$ Hz, 1H), 6.21-5.83 (m, 2H), 5.77 (dd, $J = 2.5, 6.3$ Hz, 1H), 5.45-5.15 (m, 1H), 4.20-3.80 (m, 2H), 3.18 (ddd, $J = 6.4, 8.6, 13.8$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 2.55-2.36 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.44-1.19 (m, 12H), 0.98-0.83 (m, 6H)。

【0173】

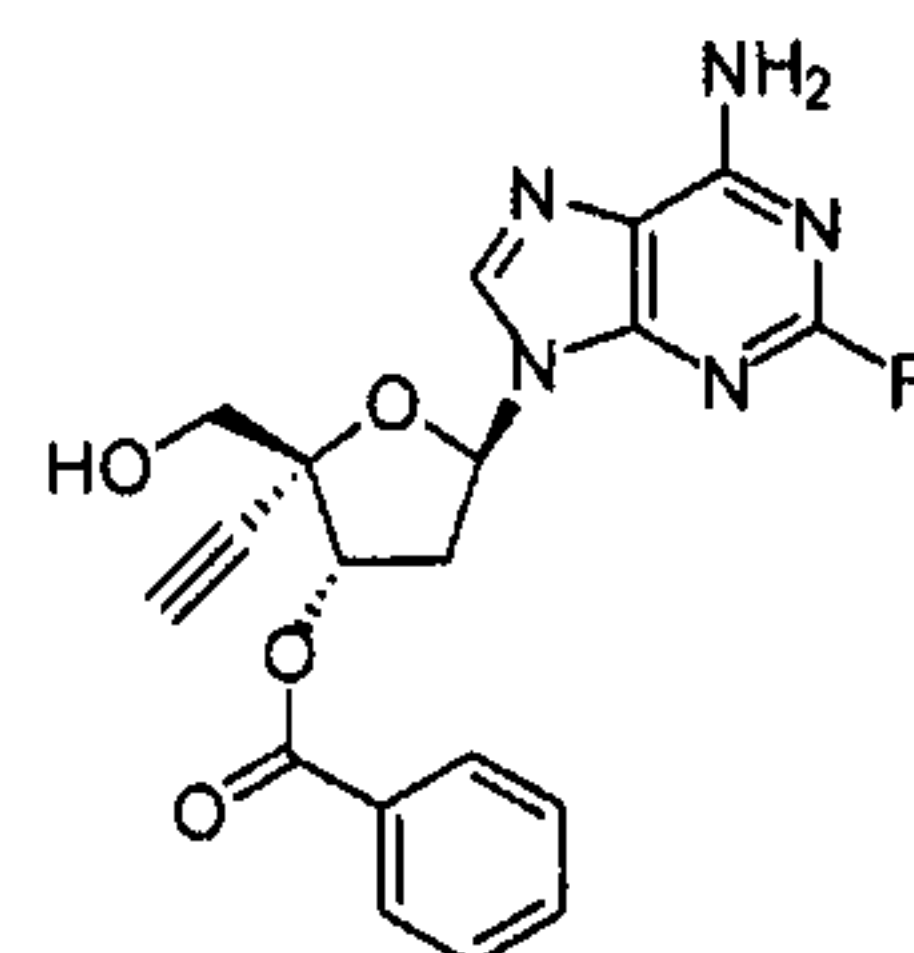
實例18：2,2-二甲基戊酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯



如本文中所描述製備標題化合物以用於合成2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯，在步驟A中用2,2-二甲基戊酸取代2-己基癸酸。C₁₉H₂₄FN₅O₄之LCMS (ESI) m/z之計算值：405.2。實際值：406.3 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 6.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.59-5.45 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.02 (td, *J* = 6.9, 14.3 Hz, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.41-1.07 (m, 8H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0174】

實例19：苯甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

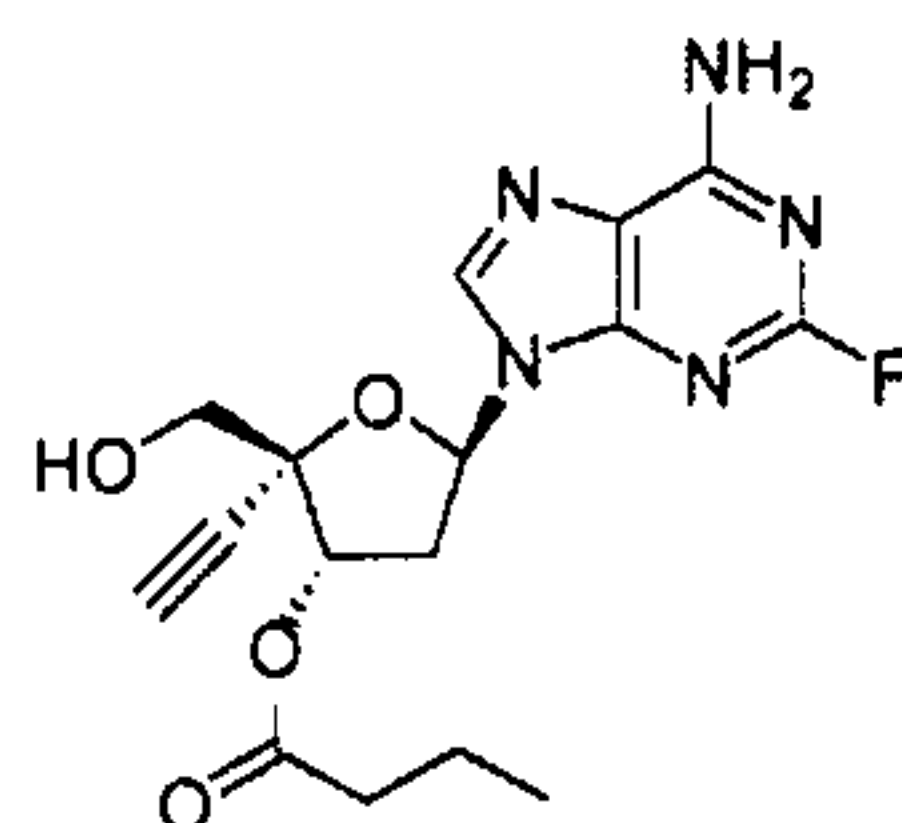


如本文中所描述製備標題化合物以用於合成2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯，在步驟A中用苯甲酸取代2-己基癸酸。C₁₉H₁₆FN₅O₄之LCMS (ESI) m/z之計算值：397.1。實際值：398.2 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.13-8.04 (m, 2H), 7.88 (br s, 2H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 6.46 (dd, *J* = 6.3, 8.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 3.1, 6.4 Hz, 1H), 5.66-5.57 (m, 1H), 3.82-3.65 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.19-3.07

(m, 1H), 2.72 (ddd, $J = 3.1, 6.3, 14.0$ Hz, 1H)。

【0175】

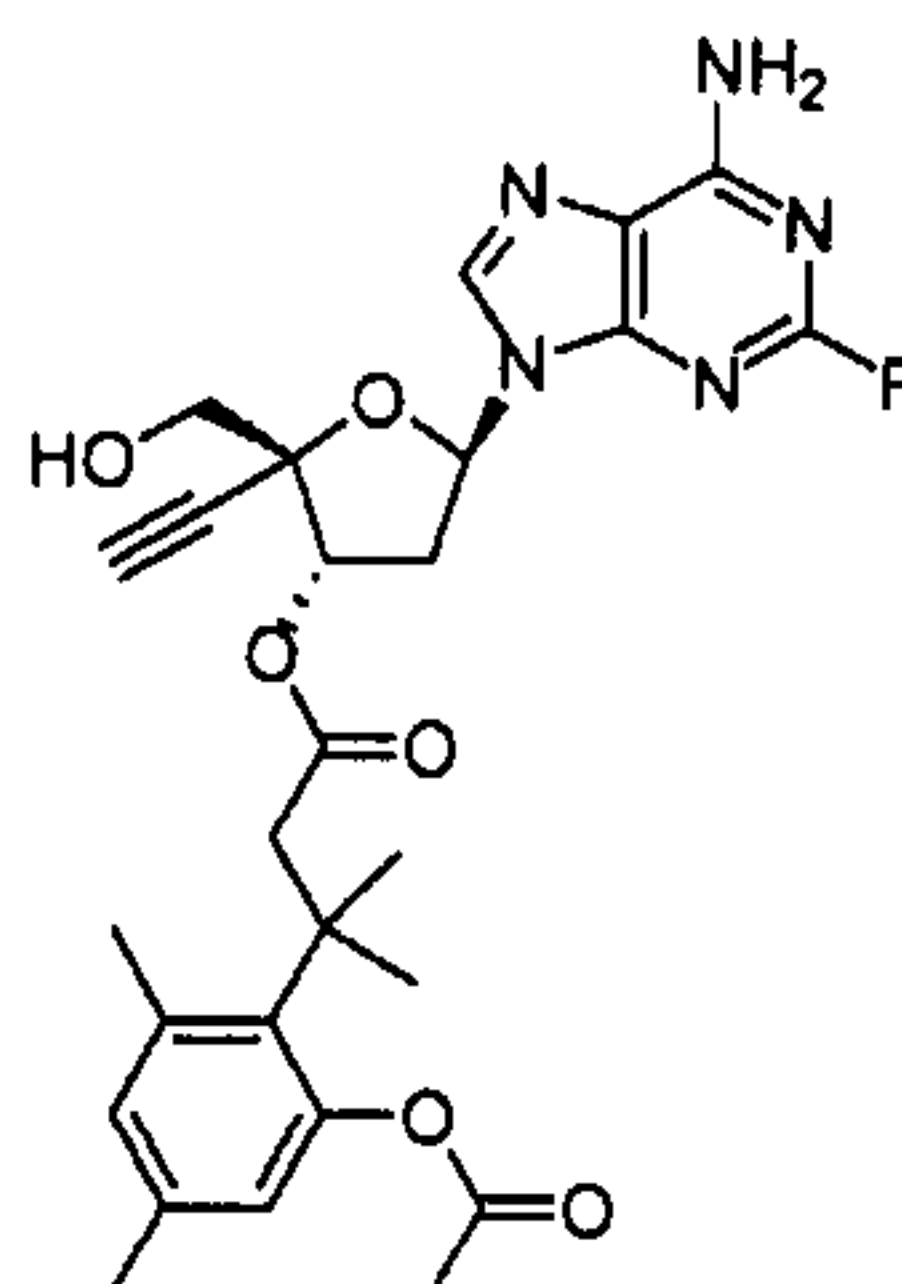
實例20：丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯



在本文中所描述之丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯之純化中將標題化合物分離為副產物。 $C_{16}H_{18}FN_5O_4$ 之LCMS (ESI) m/z 之計算值：363.1。實際值：364.1 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 6.32 (dd, $J = 6.2, 7.9$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 3.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 5.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.75-3.56 (m, 3H), 3.00 (ddd, $J = 6.8, 7.7, 14.1$ Hz, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0176】

實例21：3-(2-乙醯氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

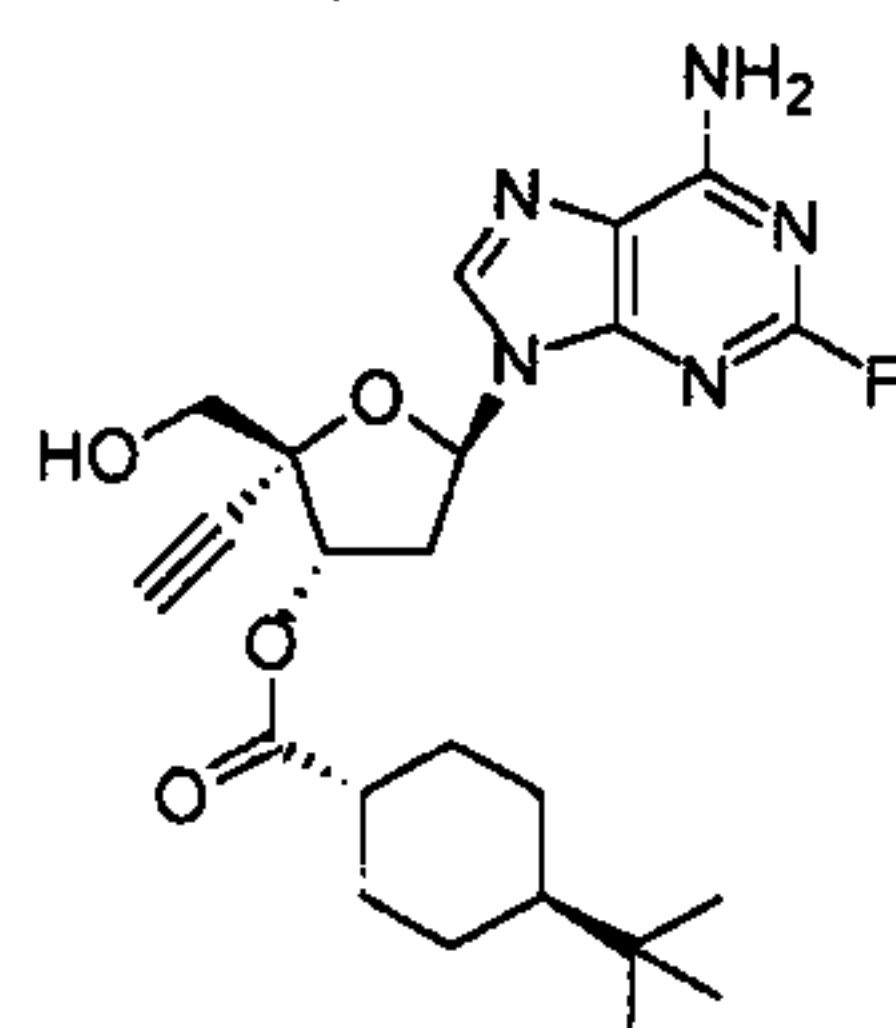


如本文中所描述製備標題化合物以用於合成2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯，

在步驟A中用3-(2-乙醯氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸取代2-己基癸酸。C₂₇H₃₀FN₅O₆之LCMS (ESI) m/z之計算值：539.2。實際值：540.3 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.86 (br s, 2H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 6.13 (dd, *J* = 6.3, 7.7 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 5.7, 6.7 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 3.5, 6.3 Hz, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 6H)。

【0177】

實例22：(1*r*,4*S*)-4-(第三丁基)環己基-1-羧酸(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

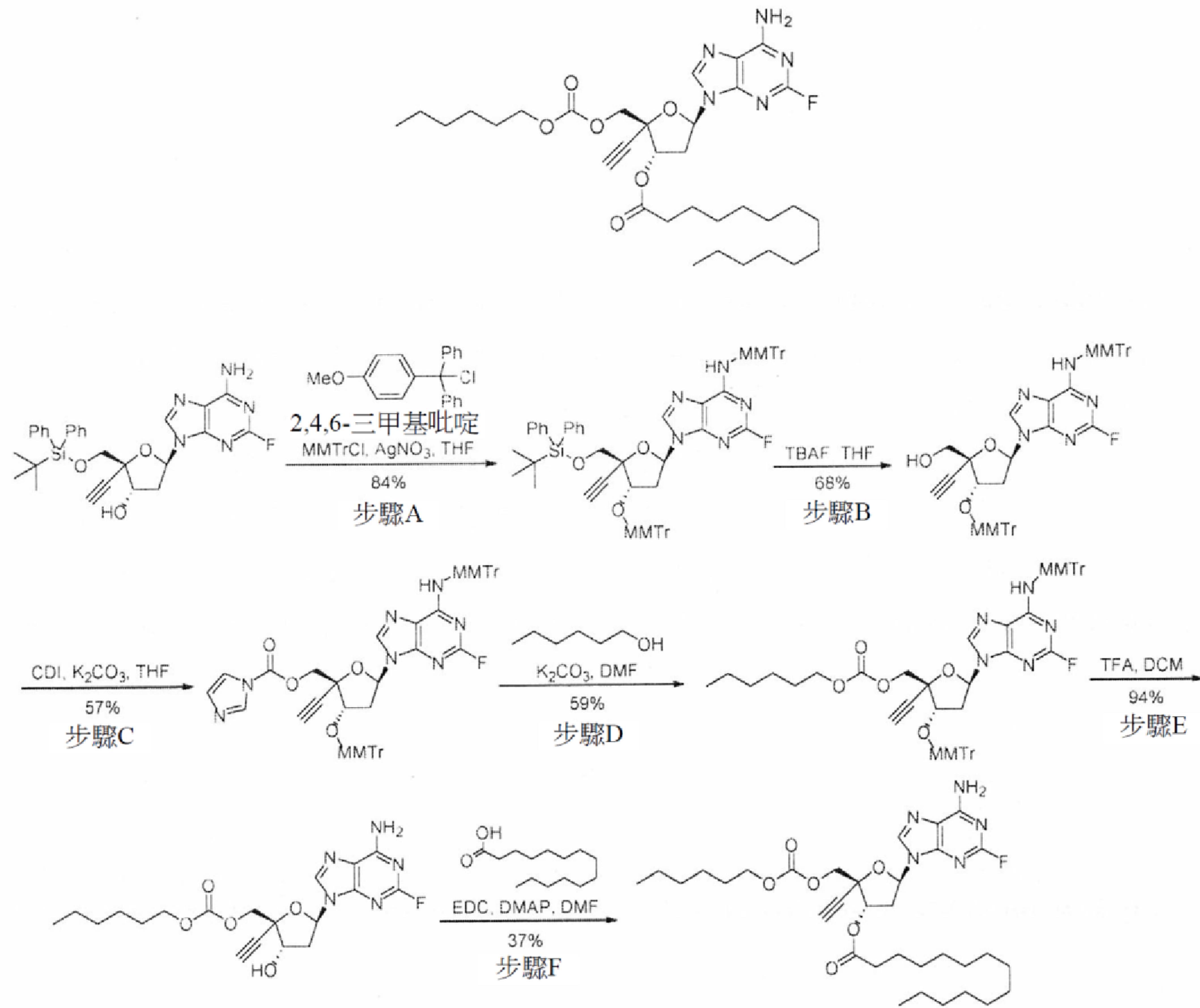


如本文中所描述製備標題化合物以用於合成2-己基癸酸(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯，在步驟A中用反-4-(第三丁基)環己基-1-甲酸取代2-己基癸酸。C₂₃H₃₀FN₅O₄之LCMS (ESI) m/z之計算值：459.2。實際值：460.4 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 6.33 (dd, *J* = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 5.98 (br s, 2H), 5.76 (dd, *J* = 1.9, 6.2 Hz, 1H), 5.40 (br dd, *J* = 2.9, 11.0 Hz, 1H), 4.09-3.88 (m, 2H), 3.19 (ddd, *J* = 6.2, 9.1, 13.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.45 (ddd, *J* = 1.9, 5.5, 13.8 Hz, 1H), 2.32 (tt, *J* = 3.6, 12.3 Hz, 1H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.55-1.41 (m,

2H), 1.12-0.98 (m, 3H), 0.88 (s, 9H)。

【0178】

實例23：十四烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-((((己氧基)羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3-基酯



步驟A：9-((2R,4S,5R)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)-2-氟基-N-((4-甲氧基苯基)二苯基)-9H-嘌呤-6-胺。在0℃下向於DCM (100 mL)中之(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-((((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-醇(10.0 g，18.8 mmol)之混合物中逐份添加2,4,6-三甲基吡啶(45.6 g，376 mmol)、硝酸銀(32.0 g，188 mmol)及氯基(4-甲氧基苯基)亞甲基)二苯(58.1 g，188 mmol)。在0℃將反應混合物攪拌2 h。LCMS指示完成反應。過濾混合物，且將固體用DCM (200 mL)洗滌。將濾液用NaHCO₃水溶液(2x100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌且經

Na₂SO₄乾燥。在過濾之後，在真空下移除溶劑。使殘餘物經過急驟層析(矽膠，1:1 EtOAc/石油醚)，以得到呈白色固體之所需產物(17.0 g，84%)。C₆₈H₆₂FN₅O₅Si之LCMS (ESI) m/z之計算值：1075。實際值：1076 (M+1)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.55 (m, 4H), 7.52-7.41 (m, 6H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.30-7.18 (m, 24H), 7.04 (br, 1H), 6.82-6.73 (m, 4H), 6.22 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 6 Hz, 6H), 1.76-1.70 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。

步驟B：*((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯甲基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)甲醇*。在0℃向於THF (100 mL)中之9-((2R,4S,5R)-5-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)-2-氟基-N-((4-甲氧基苯基)二苯甲基)-9H-嘌呤-6-胺(17.0 g，15.8 mmol)之混合物中添加TBAF (19 mL，19 mmol，1 N於THF中)。在25℃下將反應混合物攪拌1小時。LCMS指示完成反應。將反應混合物用水(100 mL)稀釋，用EtOAc (2x100 mL)萃取。將經合併之有機層用水(100 mL)、NH₄Cl水溶液(100 mL)洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。在過濾之後，將濾液在真空下濃縮至乾燥。使殘餘物經過急驟層析(矽膠，1:1 EtOAc/石油醚)，以得到呈白色固體之標題化合物(12.0 g，68%)。C₅₂H₄₄FN₅O₅之LCMS (ESI) m/z之計算值：837。實際值：838 (M+1)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (d, *J* = 15 Hz, 2H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.40-7.19 (m, 20H), 6.92-6.83 (m, 4H), 6.08 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.55-4.43 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.71 (d, *J* = 3 Hz, 6H), 3.64-3.46 (m, 2H), 1.78-1.53 (m, 2H)。

步驟C：1H-咪唑-1-羧酸((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯甲基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)甲酯。 將((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯甲基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)甲醇(2.50 g, 2.98 mmol)溶解於THF (25 mL)中，且將溶液用CDI (1.45 g, 8.95 mmol)，隨後K₂CO₃ (1.24 g, 8.95 mmol)處理。在室溫下將所得混合物攪拌30 m。LCMS指示完成反應。過濾混合物，將固體用THF沖洗，且濃縮濾液。使殘餘物經過急驟層析(矽膠，1:1 EtOAc/石油醚)，以得到呈白色固體之所需產物(1.6 g, 57%)。C₅₆H₄₆FN₇O₆之LCMS (ESI) m/z之計算值：931。實際值：932 (M+1)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.53 (t, *J* = 15 Hz, 4H), 7.40 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 10H), 7.15-7.10 (m, 8H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (t, *J* = 15 Hz, 4H), 6.07-6.03 (m, 1H), 4.90 (t, *J* = 18 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H)。

步驟D：1H-咪唑-1-羧酸((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯甲基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)甲酯。 將1H-咪唑-1-羧酸((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯甲基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)甲酯(1 g, 1.07 mmol)溶解於DMF (10 mL)中且將溶液用己-1-醇(0.27 mL, 2.15 mmol)，隨後K₂CO₃ (0.300 g, 2.15 mmol)處理，且在室溫下將所得混合物攪拌2 h。LCMS指示完成反應。將反應混合物用水(20 mL)淬滅，且用EtOAc (3x10 mL)萃取。將有機層合

併，用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。使混合物經過製備型TLC(矽膠，1:1 EtOAc/石油醚)以得到呈白色固體之所需產物(610 mg，59%)。C₅₉H₅₆FN₅O₇之LCMS (ESI) m/z之計算值：965。實際值：966 (M+1)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 6 Hz, 4H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 10H), 7.23-7.15 (m, 8H), 6.81-6.77 (m, 4H), 6.17-6.13 (m, 1H), 4.55 (t, *J* = 15 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 12 Hz, 6H), 2.83 (s, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 8H), 0.89-0.85 (m, 3H)。

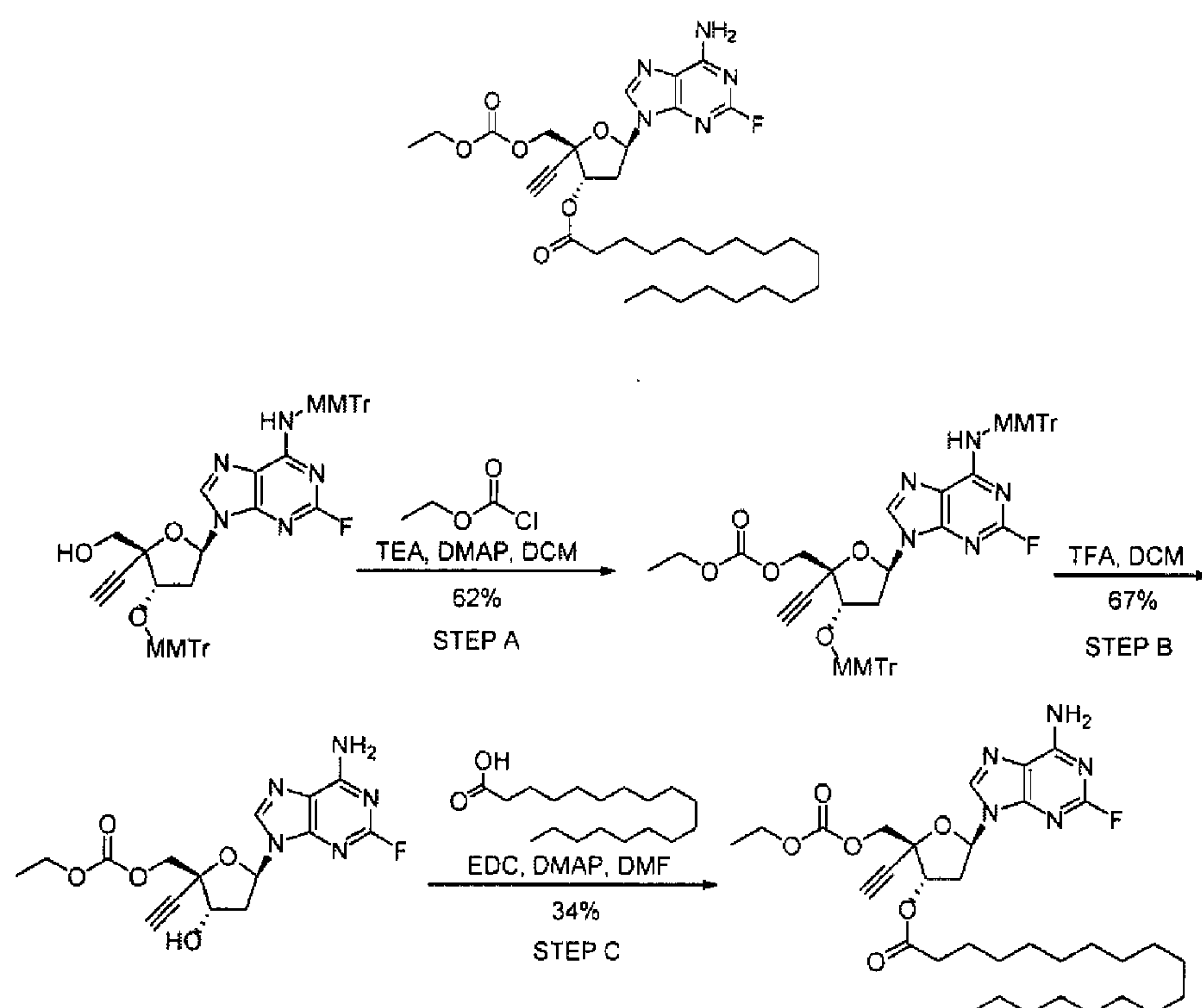
步驟E：碳酸((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基己酯。(將碳酸(2*R*,3*S*,5*R*)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯甲基)胺基)-9*H*-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)甲基己酯(600 mg，0.620 mmol)溶解於DCM (5 mL)中，且將溶液用TFA (0.62 mL)處理。將所得混合物在RT下攪拌1 h。LCMS指示完成反應。將反應混合物用MeOH (5 mL)稀釋，且在減壓下濃縮至乾燥。使混合物經過製備型TLC(矽膠，20:1 DCM/MeOH)以得到呈白色固體之所需產物(250 mg，94%)。C₁₉H₂₄FN₅O₅之LCMS (ESI) m/z之計算值：421。實際值：422 (M+1)⁺。¹H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.14 (s, 1H), 6.34-6.30 (m, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 6H), 0.91-0.86 (m, 3H)。

步驟F：十四烷酸(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-乙炔

基-2-((((乙氧基)羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3-基酯。將十四烷酸(249 mg, 1.09 mmol)溶解於DMF (4 mL)中且將溶液用DMAP (400 mg, 3.27 mmol), 隨後EDC (628 mg, 3.27 mmol)處理。在室溫下攪拌溶液2 h之後, 添加碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基己酯(230 mg, 0.55 mmol), 且在室溫下將所得混合物攪拌隔夜。LCMS指示完成反應。將反應混合物用水(10 mL)淬滅, 用EtOAc (3x5 mL)萃取。將有機層合併, 用鹽水(10 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。使混合物經過製備型RP-HPLC (C18, MeCN/水, 0.05% TFA)以得到呈白色固體之所需產物(129 mg, 37%)。C₃₃H₅₀FN₅O₆之LCMS (ESI) m/z之計算值: 631。實際值: 632 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.17 (s, 1H), 6.40 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.43 (t, *J* = 16 Hz, 2H), 1.71-1.57 (m, 4H), 1.38-1.23 (m, 26H), 0.90-0.87 (m, 6H)。

【0179】

實例24: 硬脂酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-((((乙氧基)羰基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基)酯



步驟A：碳酸乙基(((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯甲基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)甲基)酯。在25℃下向於DCM (10 mL)中之((2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯甲基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)甲醇(1.00 g, 1.19 mmol)、TEA (1.00 mL, 7.16 mmol)及DMAP (72.9 mg, 0.60 mmol)之攪拌溶液中逐滴添加氯甲酸乙酯(1.17 g, 10.7 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌3 h。LCMS指示完成反應。將反應物藉由添加水(30 mL)來淬滅且用DCM (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且在真空中蒸發至乾燥。使殘餘物經過急驟層析(矽膠, 2:5 EtOAc/石油醚), 以得到呈白色固體之所需產物(730 mg, 62%)。C₅₅H₄₈FN₅O₇之LCMS (ESI) m/z之計算值: 909。實際值: 910 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60-7.45 (m, 4H), 7.38-7.18 (m, 20H), 6.91-6.77 (m, 4H), 6.14 (dd, *J* = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.15 (d,

$J = 11.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 3H), 0.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

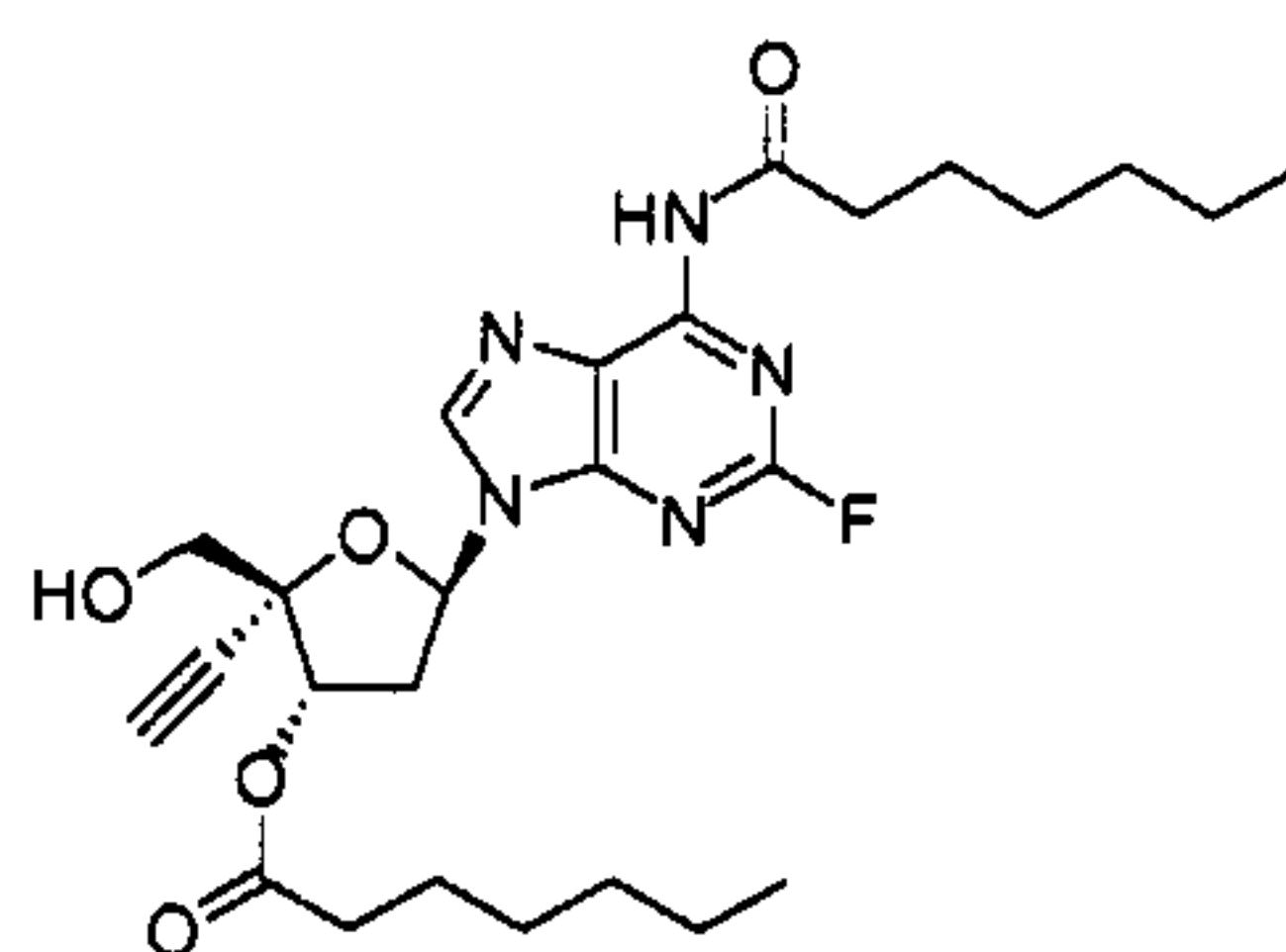
步驟B：碳酸((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基乙酯向於DCM (8 mL)中之碳酸乙基(((2*R*,3*S*,5*R*)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(((4-甲氧基苯基)二苯甲基)胺基)-9*H*-嘌呤-9-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氫呋喃-2-基)甲基)酯(730 mg, 0.80 mmol)之攪拌溶液中添加TFA (0.80 mL)。將反應混合物在25°C下攪拌30 m。LCMS指示完成反應。將反應物藉由添加甲醇來淬滅，直至黃色溶液變成無色為止。將所得混合物在真空中蒸發至乾燥以得到粗產物。使殘餘物經過RP-HPLC純化(C18, MeCN/水, 0.1%甲酸)以得到呈白色固體之所需產物(197 mg, 67%)。C₁₅H₁₆FN₅O₅之LCMS (ESI) m/z 之計算值：365。實際值：366 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.86 (br s, 2H), 6.26-6.23 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步驟C：硬脂酸(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯將於DMF (9 mL)中之硬脂酸(413 mg, 1.45 mmol)、EDC (556 mg, 2.90 mmol)及DMAP (354 mg, 2.90 mmol)溶液在25°C下攪拌30 m。接著添加碳酸((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基乙酯(265 mg, 0.730 mmol)。將反應混合物在25°C下攪拌20 h。LCMS指示完

成反應。將反應物用水(30 mL)稀釋，且將所得混合物用EtOAc (3 x 20 ml)萃取。將經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空下蒸發至乾燥。藉由RP-HPLC (C18，MeCN/水，0.1%甲酸)純化殘餘物以得到呈白色固體之所需產物(159 mg，34%)。C₃₃H₅₀FN₅O₆之LCMS (ESI) m/z之計算值：631。實際值：632 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.91 (br s, 2H), 6.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 5.69 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 1 H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.50-2.31 (m, 4H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 28 H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 0.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

【0180】

實例25：庚酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-庚醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

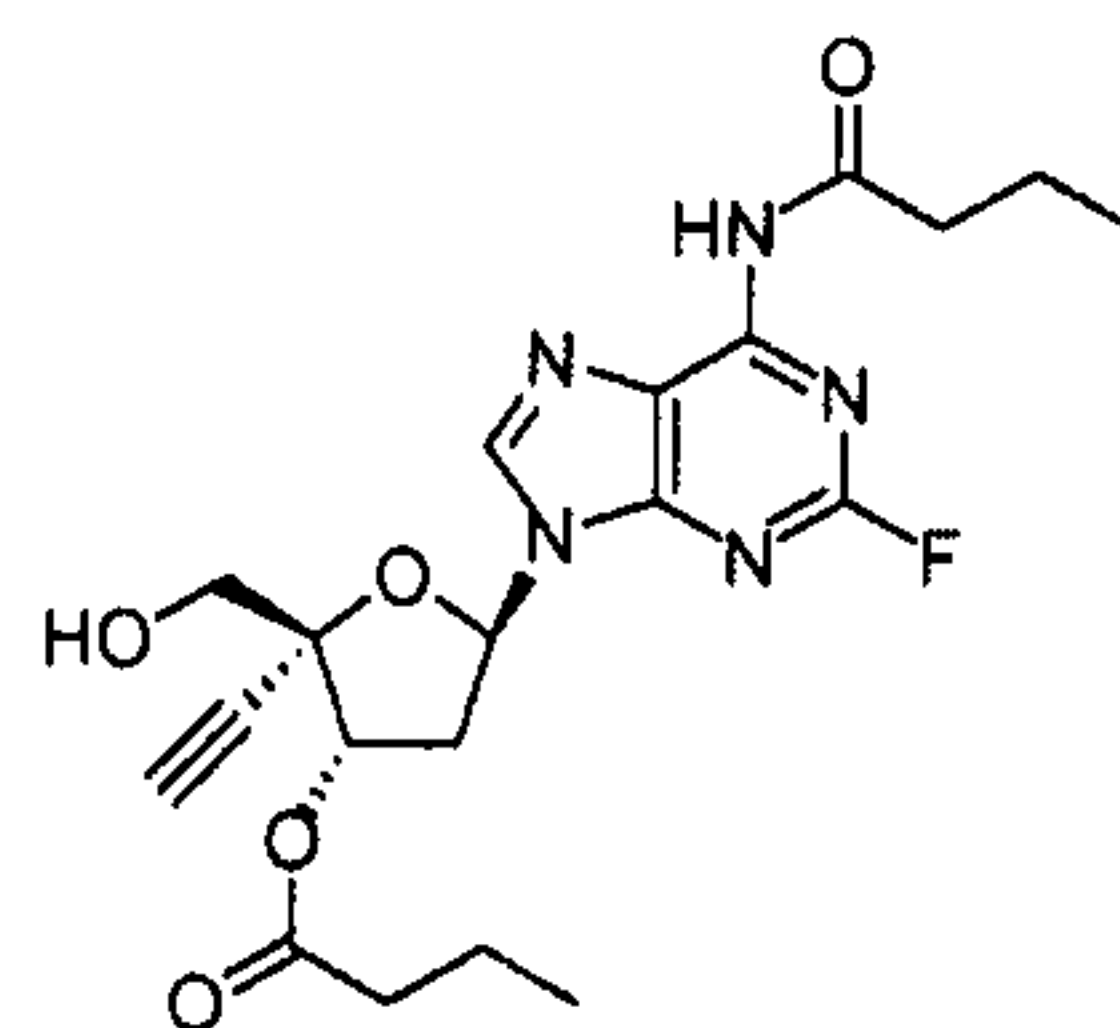


如本文中所描述製備標題化合物以用於合成丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯，用庚酸取代丁酸。C₂₆H₃₆FN₅O₅之LCMS (ESI) m/z之計算值：517.3。實際值：516.7 (M-1)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.40 (dd, *J* = 5.7, 8.6 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 2.6, 6.4 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 3.8, 10.5 Hz, 1H), 4.11-3.87 (m, 2H), 3.15 (ddd, *J* = 6.6, 8.5, 13.8 Hz, 1H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 2.6, 5.7,

13.8 Hz, 1H), 2.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.82-1.64 (m, 4H), 1.49-1.26 (m, 12H), 0.98-0.85 (m, 6H)。

【0181】

實例26：丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

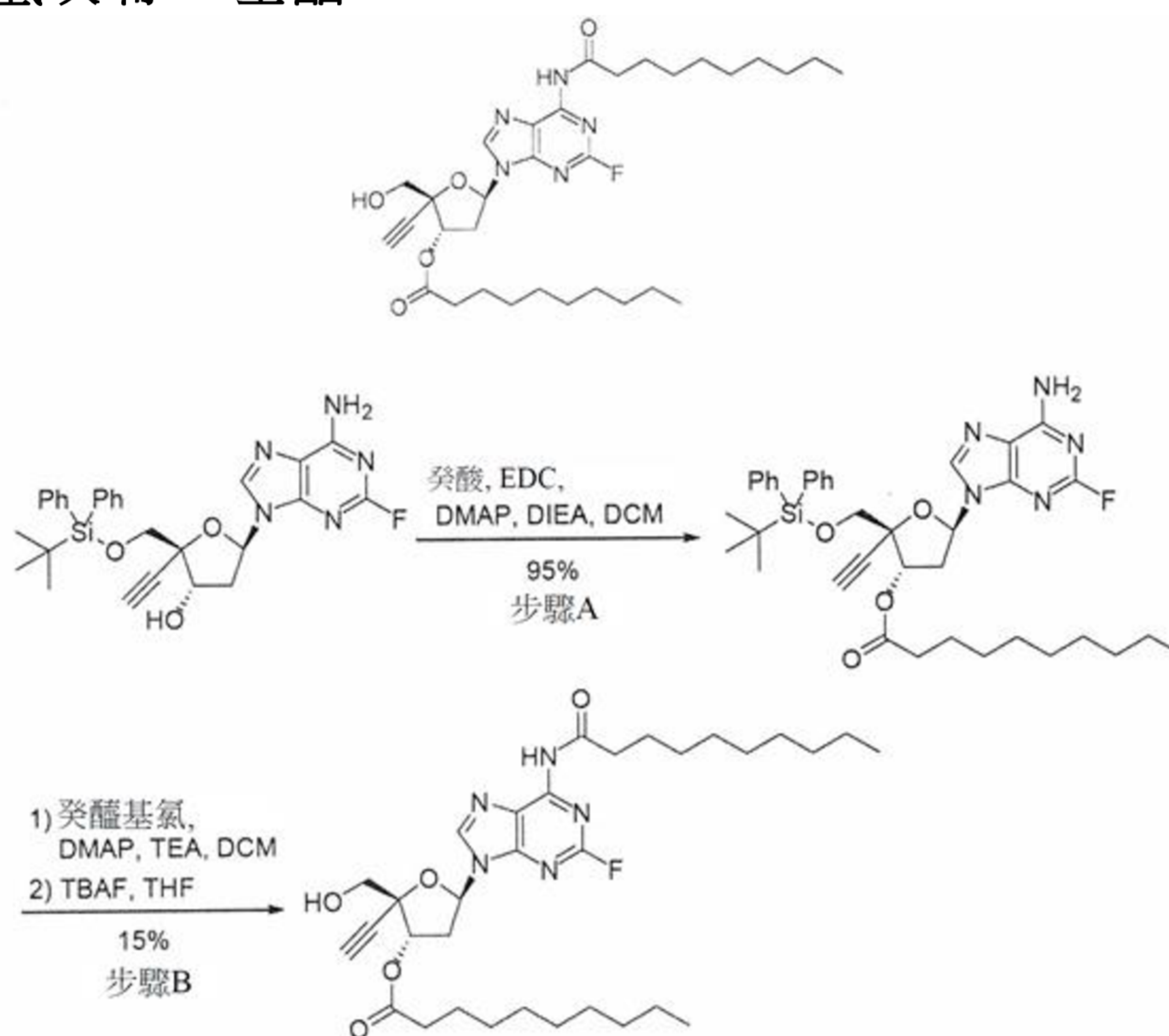


將於DCM (15 mL)中之(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-醇(800 mg, 1.51 mmol)懸浮液用丁酸(0.275 mL, 3.01 mmol)、DMAP (184 mg, 1.51 mmol)、EDC (865 mg, 4.51 mmol)、DIEA (1.31 mL, 7.52 mmol)處理，且在室溫下攪拌1.5 h。將反應物濃縮且使殘餘物經過急驟層析(矽膠，0-100% EtOAc/DCM)以得到丁酸(2R,3S,5R)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-(6-丁醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯與丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯之混合物。如本文中所描述使混合物經過TBAF/THF去除保護基，繼之以急驟層析[0-100% (3:1 EtOAc:EtOH)己烷]，以得到兩者皆呈白色固體狀之標題化合物及丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯。丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯之資料： $C_{20}H_{24}FN_5O_5$ 之LCMS (ESI) m/z 之計算值：433.2。實際值：434.2 ($M+1$)⁺。¹H NMR

(400MHz, CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.41 (dd, $J = 5.7, 8.6$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 2.7, 6.3$ Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.14 (ddd, $J = 6.6, 8.5, 13.8$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.56 (ddd, $J = 2.6, 5.8, 13.8$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.88-1.69 (m, 4H), 1.12-0.96 (m, 6H)。

【0182】

實例27：癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(α -羟基甲基)四氫呋喃-3-基酯



步驟A：癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯。向於二氯甲烷(16 mL)中之(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-醇(550 mg, 1.024 mmol)之懸浮液中添加癸酸(353 mg, 2.05 mmol)，繼之以DMAP (138 mg, 1.13 mmol)、EDC (589 mg, 3.07 mmol)及DIEA (0.894 mL, 5.12 mmol)，

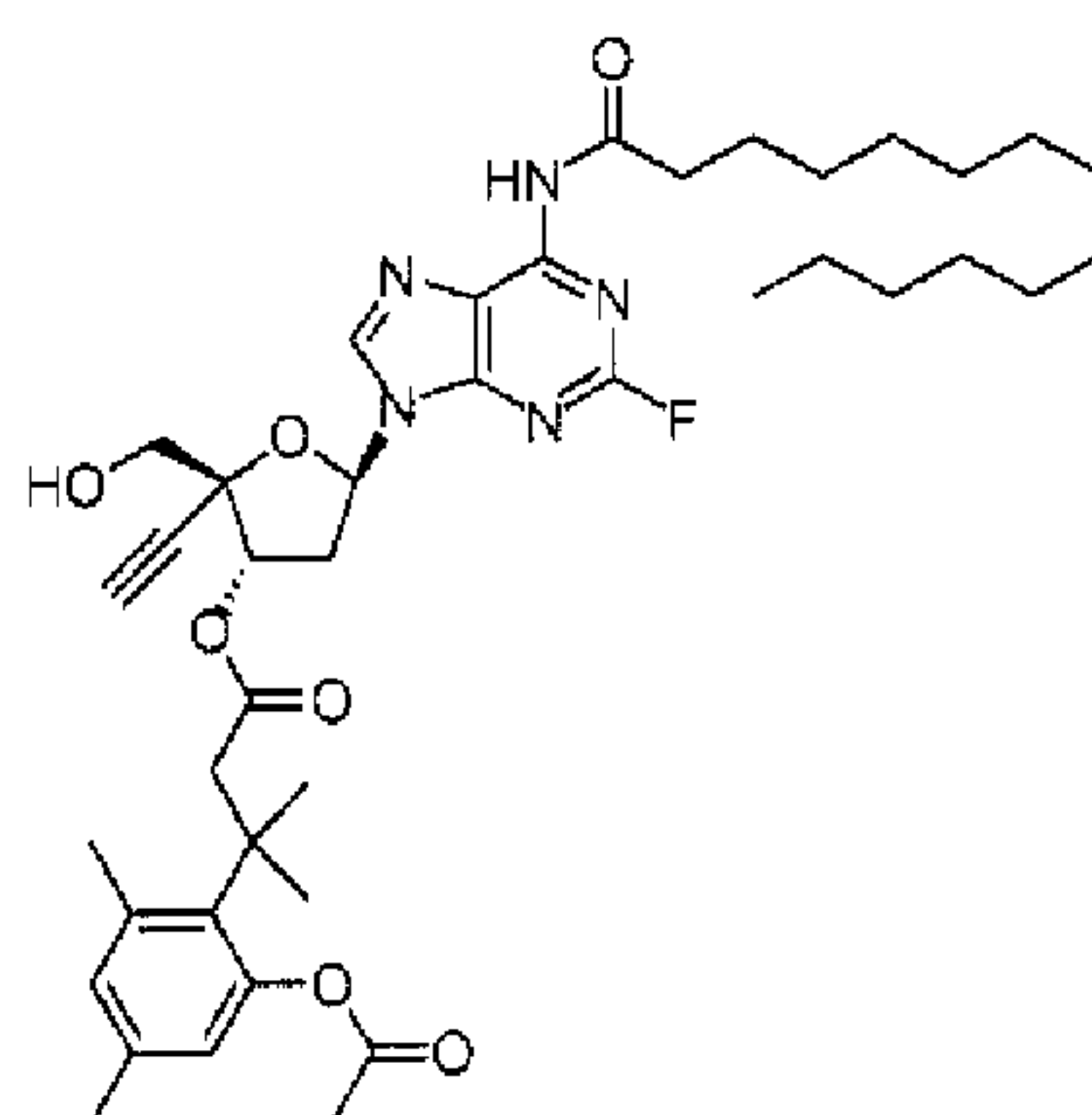
且將混合物在環境溫度下攪拌18 h。將混合物用DCM稀釋且用水洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有機相、濃縮且在矽膠(EtOAc/己烷0-100%)上純化，以提供呈灰白色泡沫狀之癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯(670 mg, 95%)。 $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{FN}_5\text{O}_4\text{Si}$ 之LCMS (ESI) m/z 之計算值：685.4。實際值：686.9 ($\text{M}+1$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.66 (td, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 4H), 7.38-7.58 (m, 6H), 6.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 6.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.98-4.23 (m, 2H), 2.73-2.94 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.35-2.48 (m, 2H), 1.61-1.78 (m, 2H), 1.21-1.48 (m, 12H), 1.12 (s, 9H), 0.91 (s, 3H)。

步驟B：癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯。向於DCM (13 mL)中之癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯(665 mg, 0.970 mmol)溶液中添加TEA (0.270 mL, 1.939 mmol)及DMAP (118 mg, 0.970 mmol)。將溶液冷卻至0°C且添加癸醯基氯(0.302 mL, 1.45 mmol)且在5 min後將溶液升溫至室溫且攪拌4.5 h。將混合物冷卻至0°C且添加TEA (0.270 mL, 1.94 mmol)及DMAP (118 mg, 0.970 mmol)，隨後逐滴添加癸醯基氯(0.302 mL, 1.45 mmol)。將混合物用DCM稀釋且用飽和 NaHCO_3 /水洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有機相，濃縮且將殘餘物在矽膠(EtOAc/己烷, 0-100%)上純化，以提供癸酸(2R,3S,5R)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-5-(6-癸醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-基酯。將此材料(220 mg, 0.262 mmol)溶解於THF (4 mL)中。將溶液冷卻至0°C且用1 M

TBAF/THF (0.524 mL, 0.524 mmol)處理。在室溫下攪拌4 h之後，將溶液用乙酸(0.031 mL, 0.550 mmol)處理，用DCM稀釋，且用水洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有機相，濃縮且在矽膠(EtOAc/己烷0-100%)上純化以提供透明玻璃。將此殘餘物溶解於MeOH及幾滴水中。緩慢蒸發以42%產率提供呈灰白色固體之標題化合物(2個步驟)。C₃₂H₄₈FN₅O₅之LCMS (ESI) m/z之計算值：601.4。實際值：602.4 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 6.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 10.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.16 (ddd, $J = 13.8, 8.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.56 (ddd, $J = 13.8, 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 2.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.65-1.88 (m, 4H), 1.22-1.51 (m, 24H), 0.85-0.97 (m, 6H)。

【0183】

實例28：3-(2-乙醯氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四烷醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基-酯

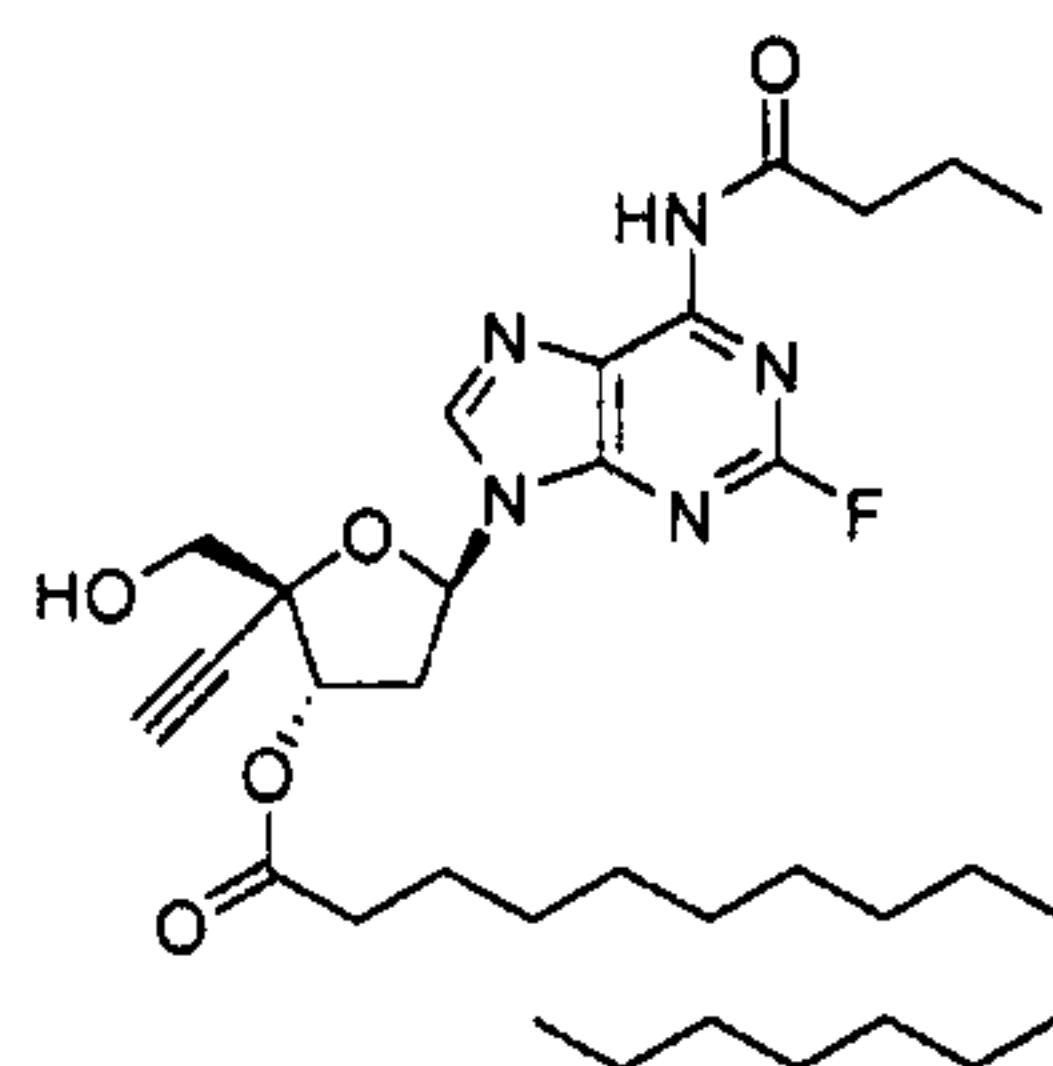


分別針對步驟A及步驟B使用3-(2-乙醯氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸及十四醯基氯，如本文中所描述製備標題化合物以用於合成癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯。C₄₁H₅₆FN₅O₇之LCMS (ESI) m/z之計算值：749.4。實際

值：750.5 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.27-6.22 (m, 1H), 5.47 (dd, *J* = 3.9, 6.6 Hz, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.61-2.53 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.65-1.49 (m, 7H), 1.37-1.13 (m, 22H), 0.91-0.79 (m, 3H)。

【0184】

實例29：十七碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

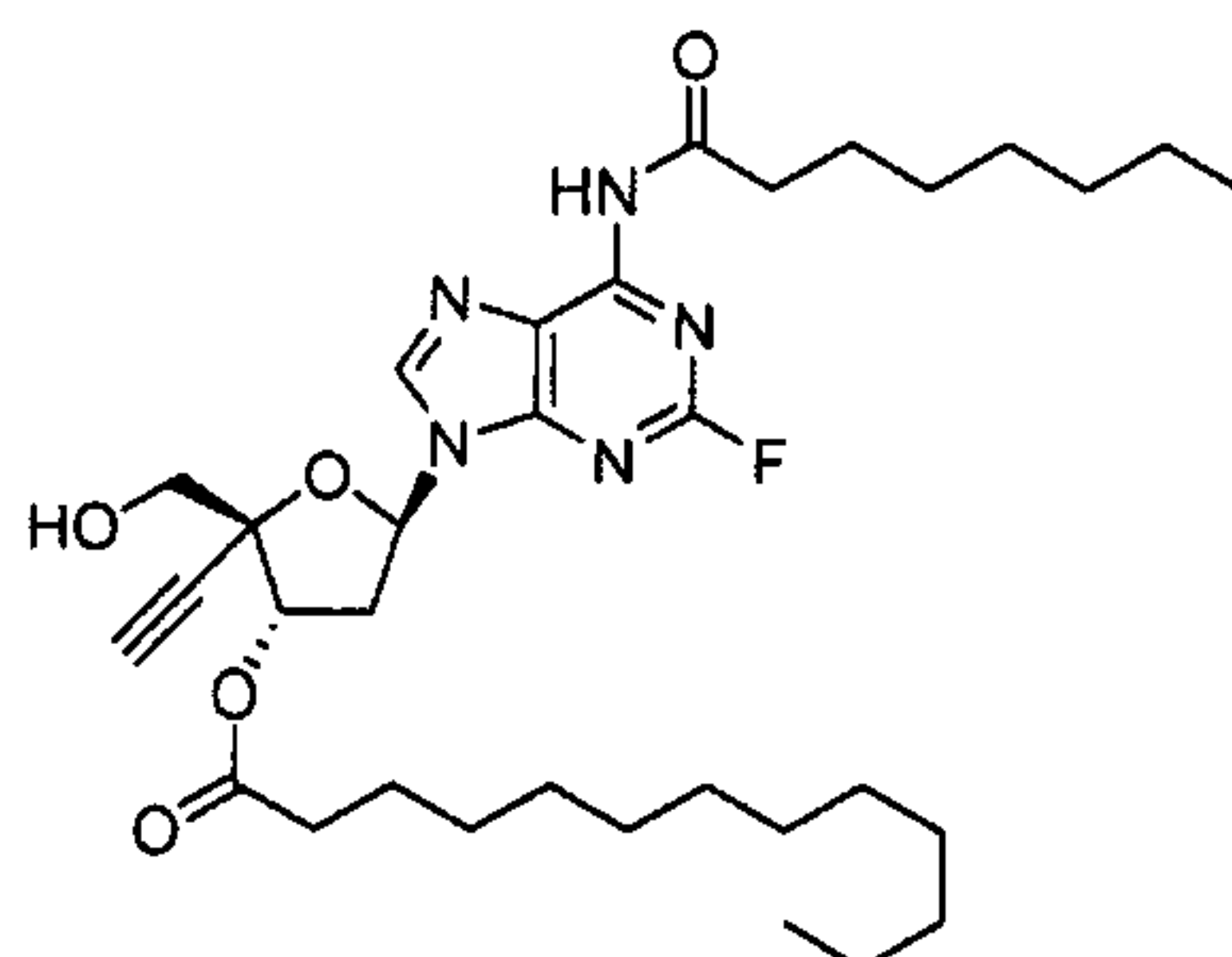


分別在步驟A及步驟B中使用十七烷酸及丁醯基氯，如本文中所描述製備標題化合物以用於合成癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯。C₃₃H₅₀FN₅O₅之LCMS (ESI) *m/z*之計算值：615。實際值：616 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85(s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.43-6.40 (m, 1H), 5.80-5.77 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.10-3.15 (m, 1H), 2.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.53-2.57 (m, 1H), 2.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.77-1.82 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.25-1.32 (m, 26H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89-0.86 (m, 3H)。

【0185】

實例30：十三烷酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-辛醯胺基-9H-嘌呤-9-

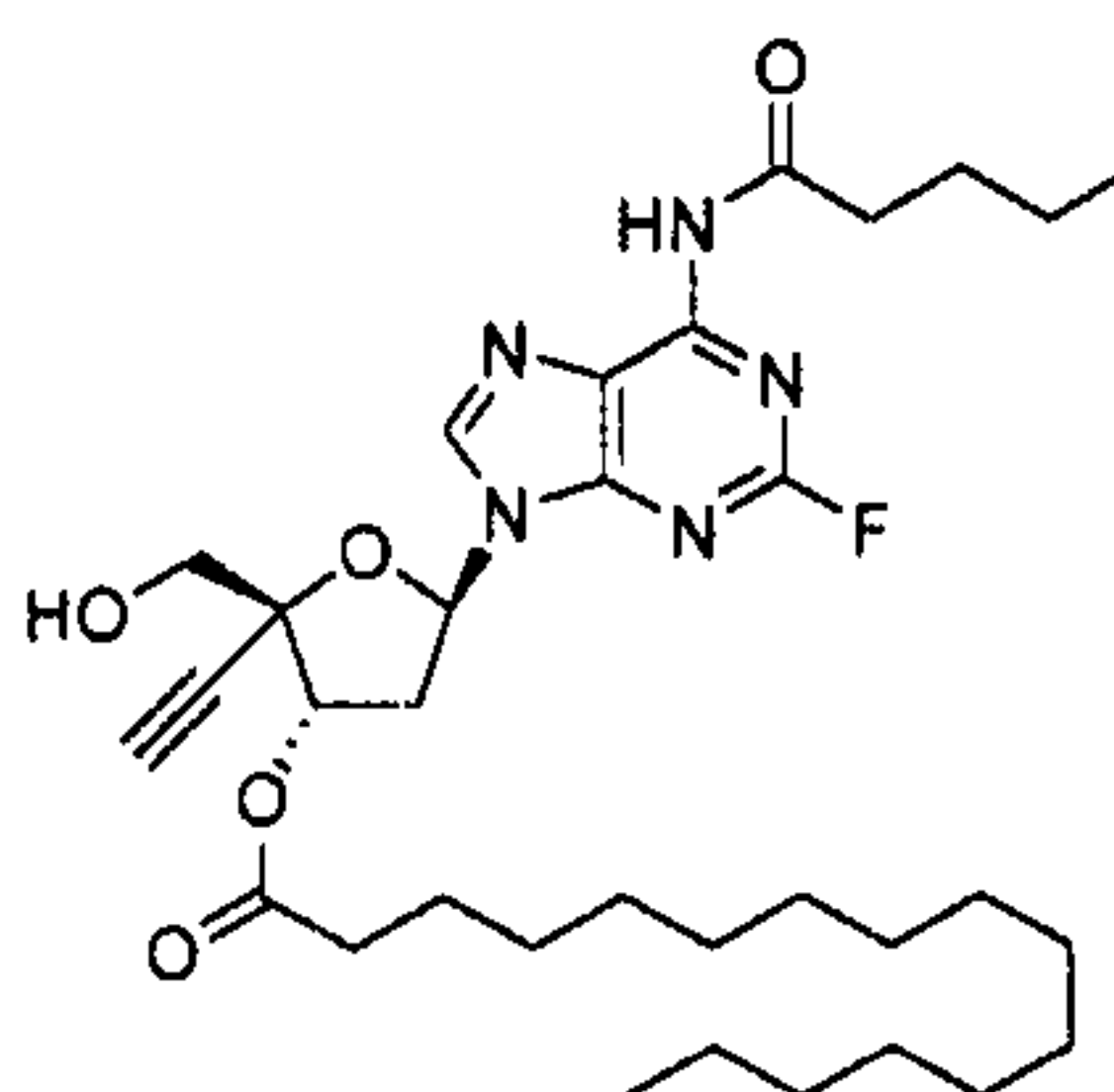
基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯



分別在步驟A及步驟B中使用十三烷酸及辛醯基氯，如本文中所描述製備標題化合物以用於合成癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯。C₃₃H₅₀FN₅O₅之LCMS (ESI) m/z之計算值：615。實際值：616 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.41 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.45-1.26 (m, 26H), 0.90-0.86 (m, 6H)。

【0186】

實例31：棕櫚酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-戊醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

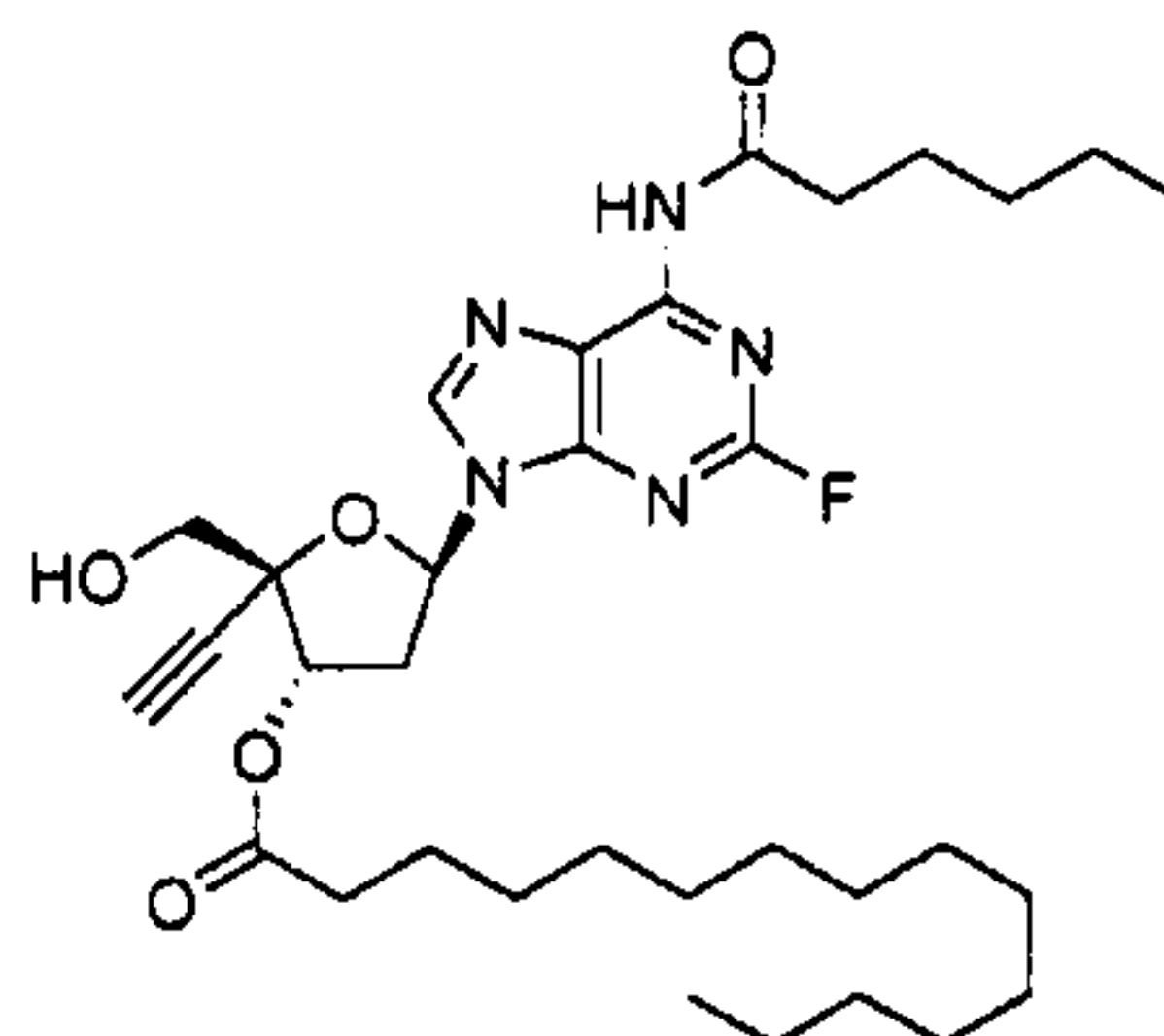


分別在步驟A及步驟B中使用棕櫚酸及戊醯基氯，如本文中所描述製備標題化合物以用於合成癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯。C₃₃H₅₀FN₅O₅之LCMS

(ESI) m/z 之計算值：615。實際值：616 $(M+1)^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.78-1.64 (m, 4H), 1.48-1.25 (m, 26H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0187】

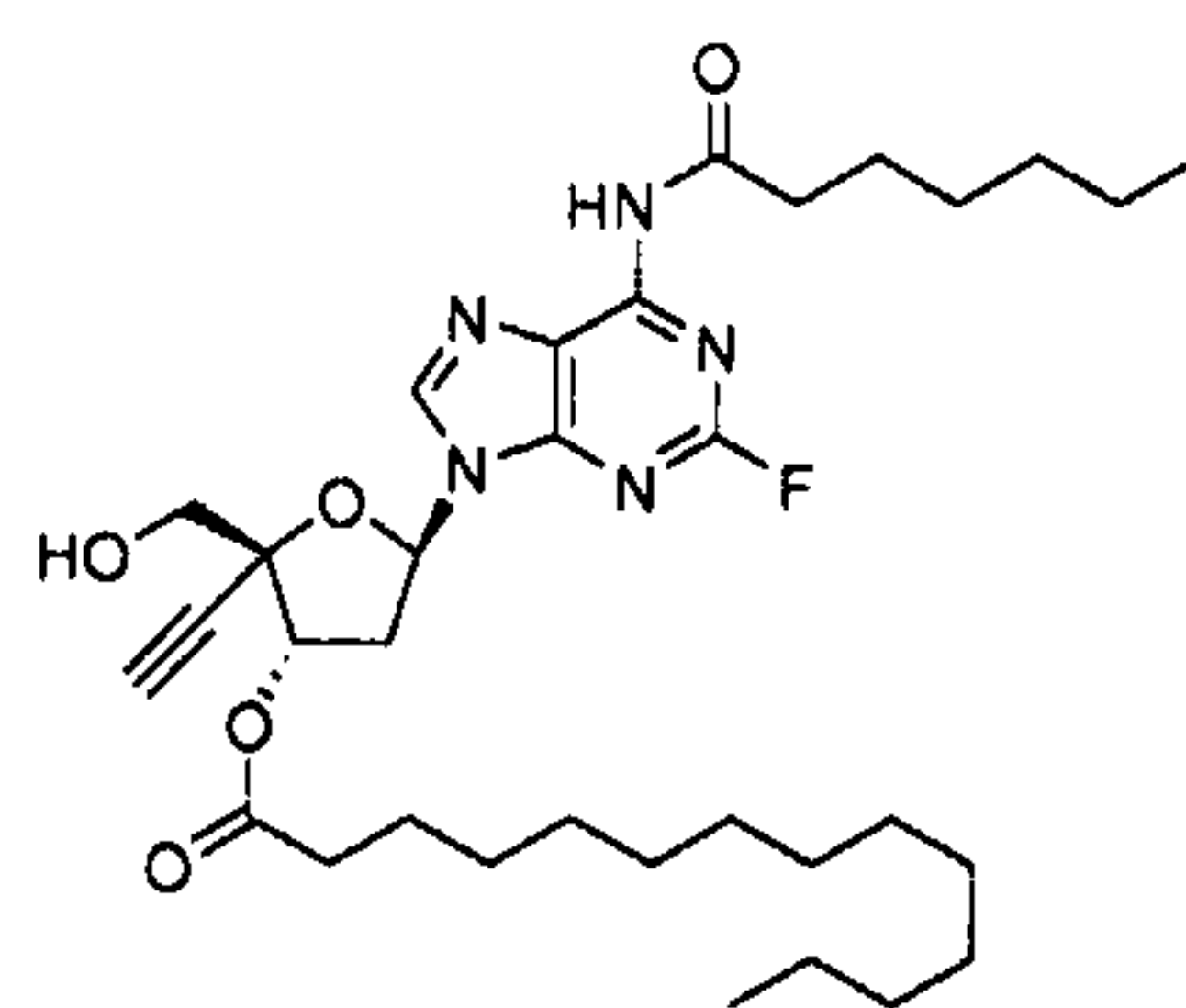
實例32：十五烷酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-己醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯



分別在步驟A及步驟B中使用十五烷酸及己醯基氯，如本文中所描述製備標題化合物以用於合成癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯。 $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{FN}_5\text{O}_5$ 之LCMS (ESI) m/z 之計算值：615。實際值：616 $(M+1)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.40 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.43-1.25 (m, 26H), 0.93-0.86 (m, 6H)。

【0188】

實例33：十四烷酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-庚醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯



分別在步驟A及步驟B中使用十四烷酸及庚醯基氯，如本文中所描述製備標題化合物以用於合成癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯。C₃₃H₅₀FN₅O₅之LCMS (ESI) m/z之計算值：615，實際值：616 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.44-1.26 (m, 26H), 0.91-0.86 (m, 6H)。

【0189】

評估抗HIV活性

PSV檢定假型病毒分析用於評估各HIV抑制劑之效能。複製缺陷性假病毒係藉由含有NL4-3原病毒[含有包膜開放讀碼框(ORF)內之突變及替代nef ORF之螢光素酶報導基因]之質體及含有各種HIV gp160包膜純系之ORF之CMV-啟動子表現質體的共轉染產生。在-80℃下將所收集之病毒儲存在較小等分試樣中且量測病毒之效價以產生用於抗病毒檢定之穩固信號。使用兩種複製缺陷性PSV：含有野生型NL4-3之一種及在逆轉錄酶基因中具有甲硫胺酸184至纈胺酸(M184V)取代之第二種。對逆轉錄酶抑制劑(諸如拉米夫定(3TC))之耐藥性與M184V突變相關聯(Wainberg等人 Science 1996: Enhanced fidelity of 3TC-selected mutant HIV-1 reverse

transcriptase)。

【0190】 PSV檢定係使用經穩定轉型以表現人類CD4之U373細胞、HIV進入之原發性受體及為HIV進入之共受體的人類CXCR4或人類CCR5來執行。將下午提及之所關注之分子連續稀釋至組織培養介質中以產生濃度劑量範圍。將此劑量範圍施加至U373細胞且添加預製備假型病毒。在培養3天後所產生之螢光素酶信號之量用於反映假型病毒感染之水準。計算IC50，或自不含抑制劑之感染降低50% PSV感染所需之抑制劑的濃度。同時執行量測細胞毒性之檢定以確保所觀察到之抑制劑的抗病毒活性可與降低之目標細胞成活力區分。使用4倍連續稀釋自10點劑量反應曲線測定各化合物之IC₅₀，該等IC₅₀跨越> 1000倍之濃度範圍。

【0191】 使用以下對數等式相對於莫耳化合物濃度繪製此等值：
 $y=((V_{\text{最大值}} * x)/(K+x))+Y2$ ，其中Y2 =最小值y；V_{最大值}=最大值y；x =化合物濃度[M]且K = IC₅₀。各化合物之平均IC₅₀值、獨立檢定回合之數目、以及M184V突變體之IC50之倍數變化對WT NL4-3呈現在表3及表4中。

表3

實例	WT IC ₅₀ (μM)	M184V IC50 (μM)
EFdA	0.0065	0.0351
1	0.1055	0.5378
2	0.0015	0.0078
3	0.0013	0.0070
4	0.0041	0.0240
5	0.0355	0.1682
6	0.6353	3.2781
7	0.0071	0.0364
8	0.1651	0.4601
9	0.0114	0.0530

表4

實例	WT IC ₅₀ (μM)	M184V IC ₅₀ (μM)
10	0.0072	0.0262
11	0.0029	0.0170
12	0.0018	0.0107
13	0.2625	1.2770
14	0.0114	0.0680
15	0.5546	3.1160
16	0.0039	0.0190
17	0.1454	0.5982
18	0.0464	0.1679
19	0.0408	0.1973
20	0.0277	0.1235
22	0.0026	0.0093
23	1.0930	1.1310
24	1.2660	2.1240
25	0.0094	0.0439
26	0.1020	0.4652
27	0.0068	0.0286
28	0.0415	0.1532

【0192】

抗病毒持久性檢定

PSV檢定經調適以測定各化合物之抗病毒持久性。此檢定評估在移除化合物48 h之後，各化合物以劑量依賴型方式在細胞中保持活性持續兩天(亦即防止細胞之PSV感染)之能力。在37℃下用小分子抑制劑之連續稀釋液處理U373細胞之重複培養盤用於6 h。藉由用1×PBS洗滌兩次細胞來自細胞移除化合物。就基線組(亦即在洗滌或0 h之後)而言，使細胞感染有所製備PSV且培養三天。就實驗組(48 h)而言，將培養基添加至經洗滌細胞中且將培養盤在37℃下培育48 h。在培養兩天之後，將所製備PSV添加至細胞中且將混合物培養三天。在培養後所產生之螢光素酶信號之量用於

反映各化合物在基線組(0 h)及實驗組(48 h)中之假型病毒感染的水準。計算IC₅₀，或自不含抑制劑之感染降低50% PSV感染所需之抑制劑的濃度。在48及0 h測定之IC₅₀之比率持久性指數以及相對於EFdA [(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇]之持久性指數的倍數變化呈現在表5中。

【0193】 在JMP 13.2.1 (SAS Institute, Cary, NC)中執行資料之統計分析及繪圖。將四參數對數Hill模型分開擬合至各自化合物、時間點及回合之抑制百分比及log₁₀濃度值。試點實驗包括2個獨立實驗回合且後期的跟蹤實驗包括4個回合。基於R²及所有四個參數估計值之95%信賴區間範圍之品質對照準則用於排除具有不佳擬合的曲線。使用反向預測，獲得對應於50%抑制(log₁₀IC50*)之log₁₀濃度，且使用下式來計算各化合物及回合之log₁₀持久性指數： $\log_{10}\text{持久性指數} = \log_{10}\text{IC50}^*_{48\text{小時}} - \log_{10}\text{IC50}^*_{0\text{小時}}$ 。隨後，在log₁₀持久性指數值上將線性混合效應模型與化合物之固定效應及實驗回合之隨機效應擬合，繼之以以下事後分析對比：將陽性對照EFdA之log₁₀持久性指數與其他測試化合物之log₁₀持久性指數進行比較。接著經由10^{估計值}將經估計LS平均值及差值反轉至原始尺度且分別報導為持久性指數及倍數變化。報導原始p值。代表性實例及EFdA之抗病毒持久性用於顯示於表5中。

【0194】 有利地，如由其實質上降低之持久性指數(表5)所證明，本發明之EFdA之各種前藥相對於EFdA顯示抗病毒持久性的顯著增加。

表5

實例	t = 0 h下之WT IC ₅₀ (μM)	WT IC ₅₀ (μM) at t = 48 h	持久性指數	變化倍數對 EFdA	p值
EFdA	0.0074	0.3156	42.87	1.00	-
1	0.0760	2.2020	37.4	1.15	0.8610

2	0.0020	0.0360	2.75	2.33	0.1839
6	0.4103	2.1847	4.7	9.12	0.0020
7	0.0051	0.1271	21.4	2.00	0.3129
14	0.0064	0.0729	11.4	3.76	0.0401

【0195】

化合物6及化合物21 (實例6及實例21)之大鼠藥物動力學資料

皮下給藥化合物6之大鼠藥物動力學

在雄性Wistar Han大鼠中評估在單一皮下(SC)注射化合物6之後的藥物動力學。將化合物6以50 mg/mL濃度懸浮於2% P407、2% PEG3350、3.5%甘露糖醇調配物中且經由 γ 照射滅菌。將單一劑量之20 mg/kg化合物6注入 (0.4 ml/kg) SC至較低肩胛區域中(n = 3)。在以下時間點經由側向尾部靜脈或尾尖切除術來收集血液樣品：第0天[120、360 min]、第1天[1440 min]、第2天[2880 min]、第7天、第14天、第21天、第28天、第42天、第56天、第70天、第84天。為評估化合物6及EFdA濃度，將約50 μ L血液收集至NaF1/Na2EDTA試管中。接著將50 μ L血液完全吸入至新試管中，與50 μ L 100 mM乙酸銨 pH4混合，渦旋，立即在乾冰上冷凍且在-80℃下儲存，直至分析為止。為評估EFdA之血漿濃度，在第1、7、21、28、42及84天將約200 μ L全血收集至K2 EDTA試管中且在4℃下儲存，直至分析為止。在標準條件下經由離心將血漿分離，在乾冰上冷凍且在-80℃下儲存，直至分析為止。就對全血中之化合物6及EFdA之分析而言，解凍所冷凍之血液樣品且將30 μ L等分試樣轉移至96孔板之單獨孔中。在添加30 μ L稀釋劑之後，將所有樣品用200 μ L於乙腈中之內標物(200 ng/mL華法林)溶液處理。使板渦旋劇烈10 min且接著以4000 rpm在15℃下離心10 min。在離心之後，將100 μ L清液層之等分試樣轉移至在各孔中含有100 μ L水之新96孔板中。使板渦旋約10 min，且接著轉移等分試樣以用

於LC-MS/MS分析。就對血漿中之化合物6及EFdA之分析而言，解凍所冷凍之血漿樣品且將20 μ L等分試樣轉移至96孔板之單獨孔中。在添加20 μ L稀釋劑之後，將所有樣品用200 μ L於乙腈中之內標物(200 ng/mL華法林)溶液處理。使板渦旋劇烈10 min且接著以4000 rpm在15 $^{\circ}$ C下離心10 min。在離心之後，將100 μ L清液層之等分試樣轉移至在各孔中含有100 μ L水之新96孔板中。使板渦旋約10 min，且接著轉移等分試樣以用於LC-MS/MS分析。在以下系統上執行LC-MS/MS分析：Shimadzu Nexera LC-30AD HPLC泵、Shimadzu Nexera X2 SIL 30ACMP自動取樣器、SCIEX QTRAP 5500 LC/MS/MS系統。使用Phoenix WinNonLin來評估藥物動力學參數 圖1中所示之相關聯濃度-時間曲線展現持續曝露於EFdA達84天。

【0196】

肌肉內給藥化合物6及化合物21之大鼠藥物動力學

在雄性Wistar Han大鼠中評估在單一肌肉內(IM)注射化合物6及化合物21之後的藥物動力學。將測試化合物以10 mg/mL濃度懸浮於2% P407、2% PEG3350、3.5%甘露糖醇調配物中。將單一劑量之20 mg/kg測試化合物注入(2 mL/kg) IM至右側腓腸肌中(n = 3)。在以下時間點經由側向尾部靜收集血液樣品：第1天[30 min、1 h、3 h、5 h、7 h]、第2-5天、第7天、第10天、第14天、第17天、第21天、第24天、第28天、第31天、第35天、第38天、第42天、第45天、第49天、第52天、第56天、第59天、第63天、第66天及第70天等。為評估測試化合物及EFdA濃度，將約150 μ L血液收集至NaFL/Na₂EDTA試管中。接著將150 μ L血液完全吸入至新試管中，與150 μ L 100 mM乙酸銨pH4混合(前藥中的一些需要與1.5 μ L FA混合為穩定劑)，渦旋，立即在乾冰上冷凍且在-80 $^{\circ}$ C下儲存直

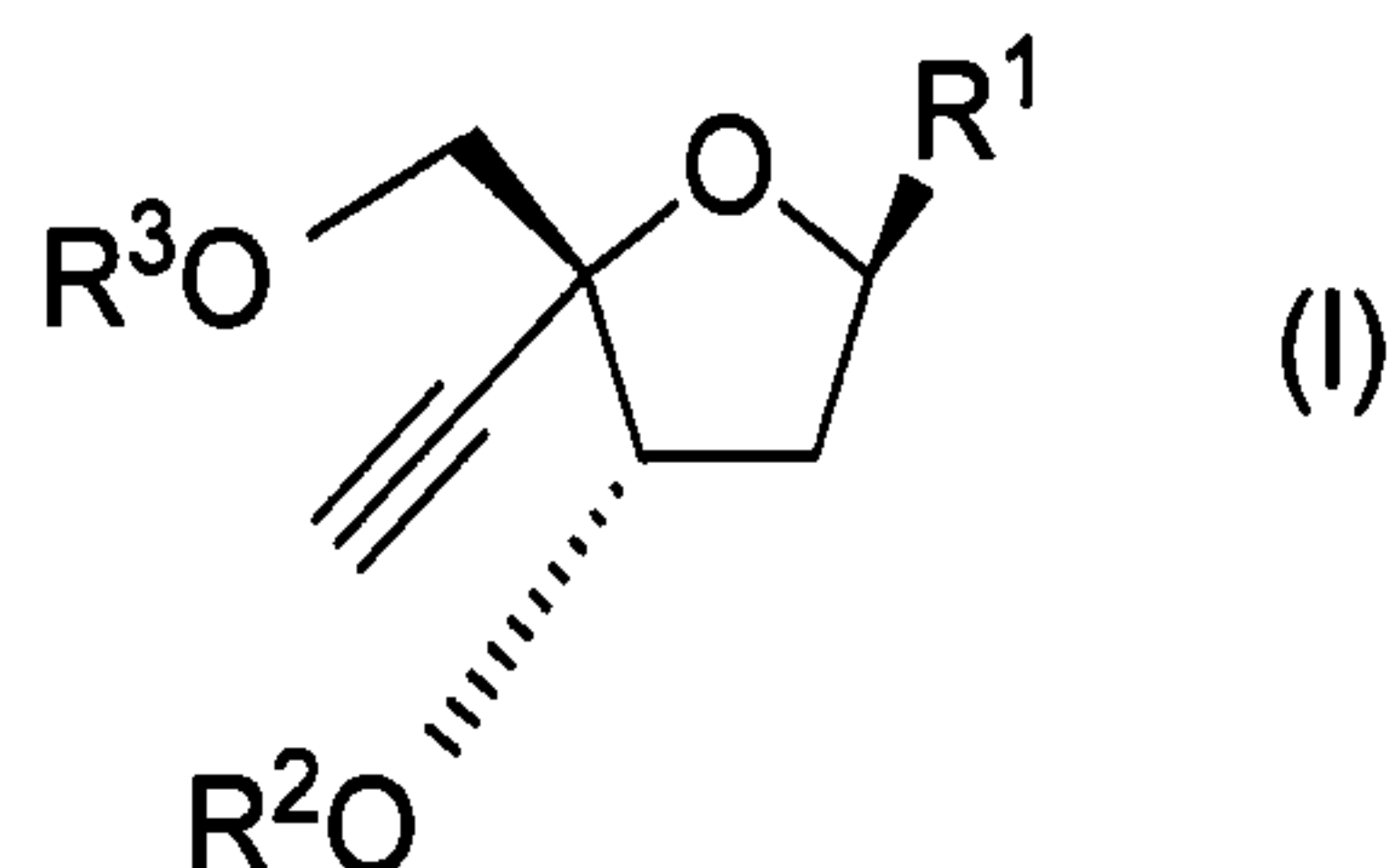
至分析為止。就對測試化合物及EFdA之分析而言，解凍所冷凍之血液樣品且與200 μ L內標物溶液(20 ng/mL於乙腈中之格列吡嗪(Glipizide)混合)，在750 rpm下渦旋10 min且在6000 rpm下離心10 min。接著藉由UPLC/MS-MS (Triple QuadTM 6500+)分析清液層。使用非室體分析工具之非室體模型Pharsight Phoenix WinNonlin® 6.4軟體評估藥物動力學參數。

【0197】 圖2中所示之相關聯化合物6之濃度-時間曲線展現達42天之至EFdA的持續曝露，其為極有利且出人意料的。相比而言，化合物21不提供持續釋放概況，其中EFdA水準在1天之後降至定量限值以下(圖3)。

【發明申請專利範圍】

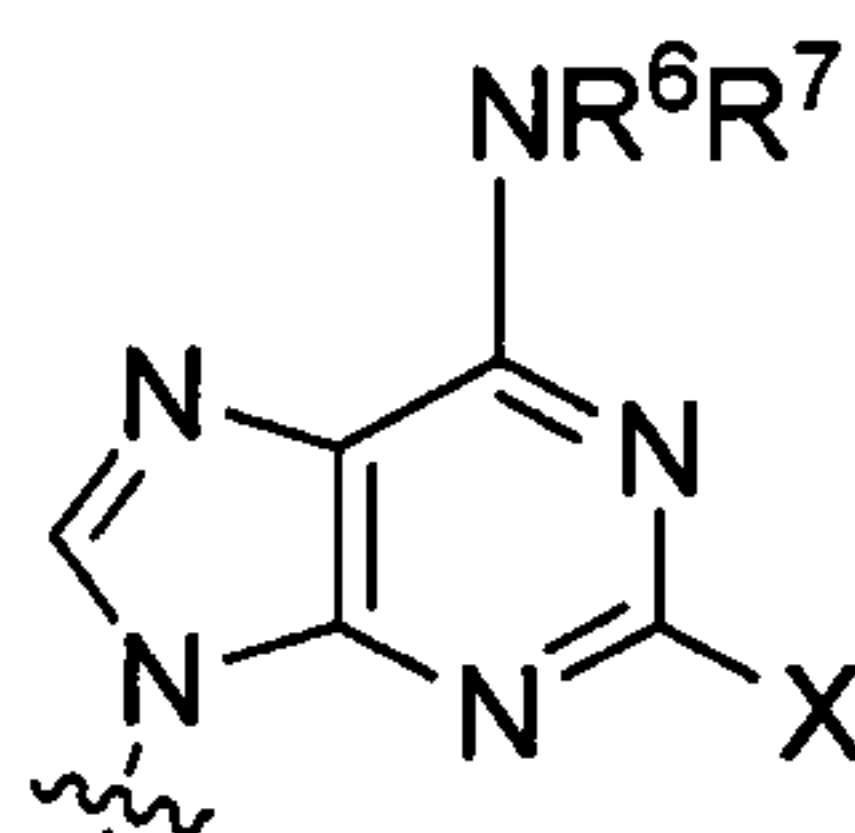
【第1項】

一種式(I)化合物，



其中：

R^1 為：



X 選自由 NH_2 、F 及 Cl 組成之群

R^2 為 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$ ，其中 R^4 選自由以下組成之群： $(\text{C}_1-\text{C}_{25})$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{25})$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{25})$ 炔基及 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 鹵烷基；其中 R^4 中之每一者可視情況經 (C_1-C_6) 烷基、Cl、F、側氧基或 (C_1-C_6) 烷氧基取代；

R^3 選自由 H 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ 組成之群，其中 R^5 選自由 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基及 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基組成之群；且

R^6 及 R^7 獨立地選自由 H- 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^8$ 組成之群，其中 R^8 為 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中 R^4 選自由 $(\text{C}_1-\text{C}_{25})$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{25})$ 烯基及 $(\text{C}_2-\text{C}_{25})$ 炔基組成之群。

【第3項】

如請求項1至2中任一項之化合物，其中 R^4 選自 (C_1-C_{20}) 烷基。

【第4項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^3 為H。

【第5項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^3 為 $-(C=O)-O-R^5$ 。

【第6項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^5 為 (C_1-C_{10}) 烷基。

【第7項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^5 為 C_2 烷基。

【第8項】

如請求項1或2之化合物，其中 R^6 及 R^7 各自為H。

【第9項】

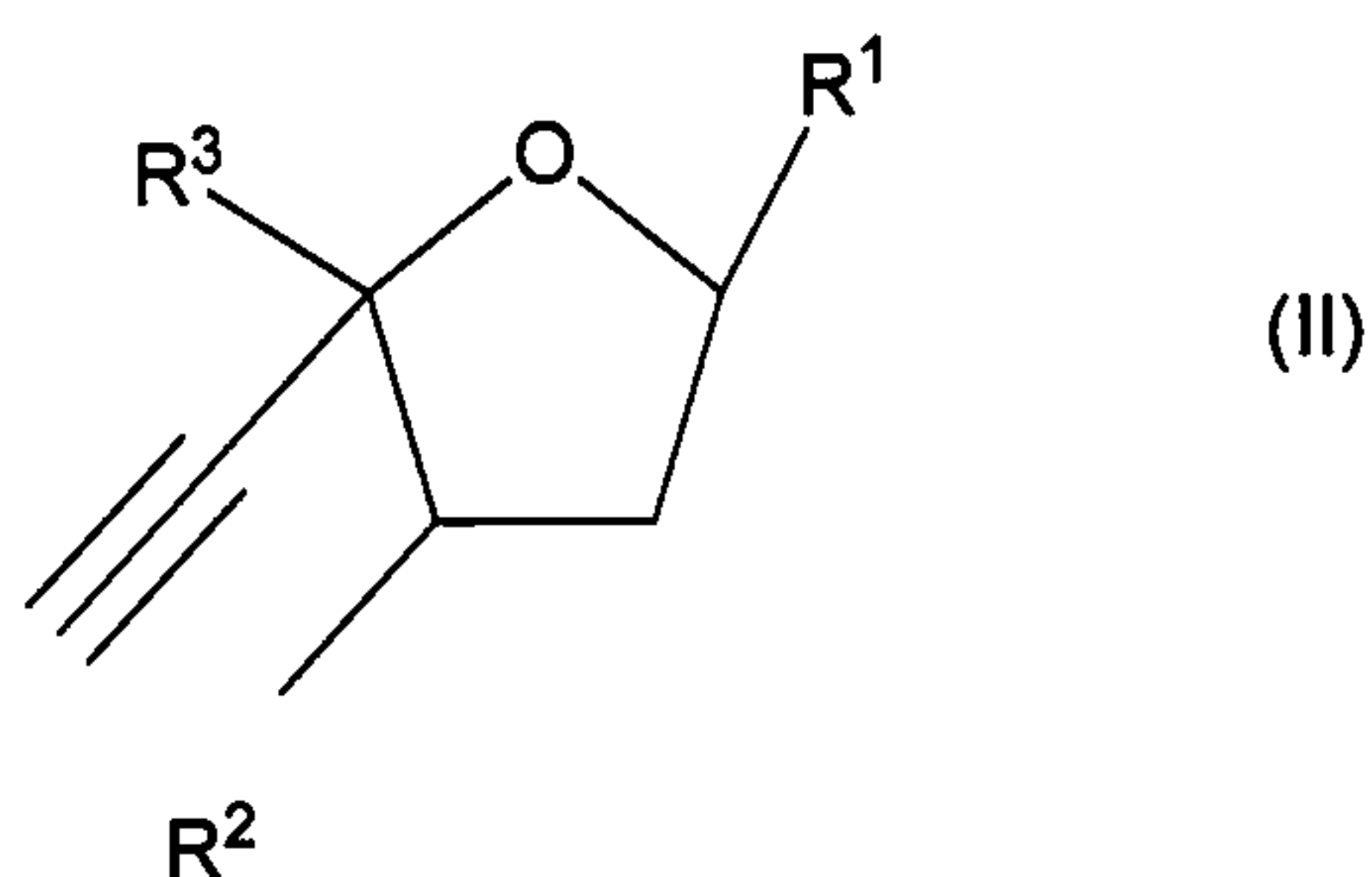
如請求項1或2之化合物，其中 R^6 為H且 R^7 為 $-C(=O)-OR^8$ 。

【第10項】

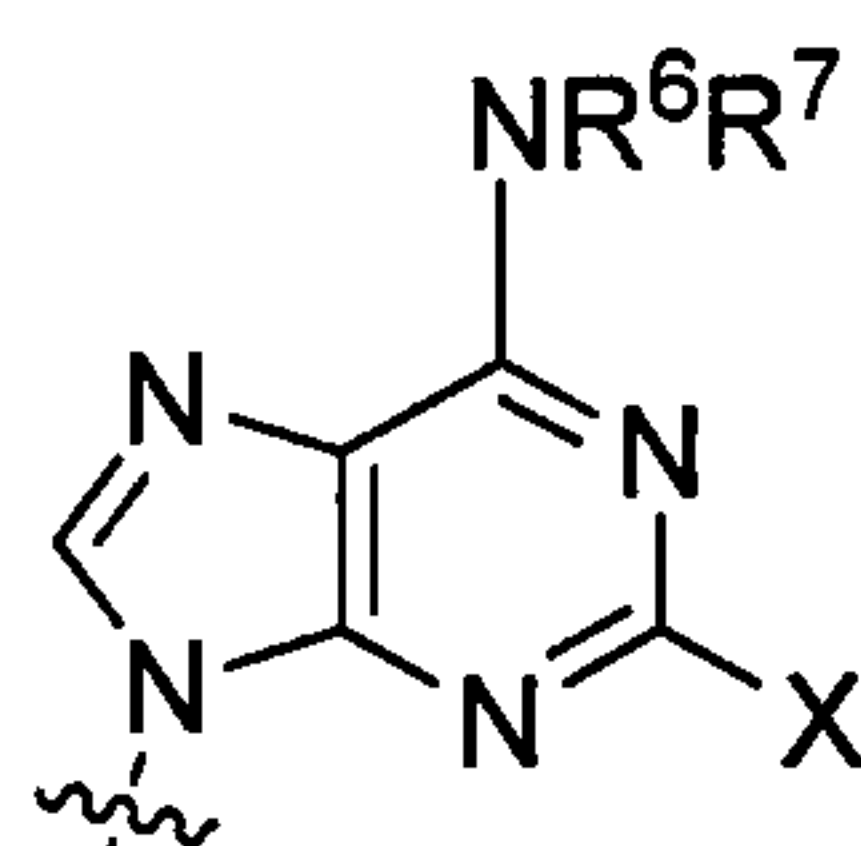
如請求項9之化合物，其中 R^8 為 C_2 烷基。

【第11項】

一種式(II)化合物，



其中 R^1 為：



其中：

X選自由NH₂、F及Cl組成之群

R²為-C(=O)-R⁴，其中R⁴選自由以下組成之群：(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)烯基、(C₂-C₂₅)炔基及(C₁-C₁₀)鹵烷基；其中R⁴中之每一者可視情況經(C₁-C₆)烷基、Cl、F、側氧基或(C₁-C₆)烷氧基取代；

R³選自由H及-(C=O)-O-R⁵組成之群，其中R⁵選自由(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)烯基及(C₂-C₁₀)炔基組成之群；且

R⁶及R⁷獨立地選自由H-及-C(=O)-OR⁸組成之群，其中R⁸為(C₁-C₁₀)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第12項】

如請求項11之化合物，其中R⁴選自由(C₁-C₂₅)烷基、(C₂-C₂₅)烯基及(C₂-C₂₅)炔基組成之群。

【第13項】

如請求項11至12中任一項之化合物，其中R⁴選自(C₁-C₂₅)烷基。

【第14項】

如請求項11或12之化合物，其中R³為H。

【第15項】

如請求項11或12之化合物，其中R³為-(C=O)-O-R⁵。

【第16項】

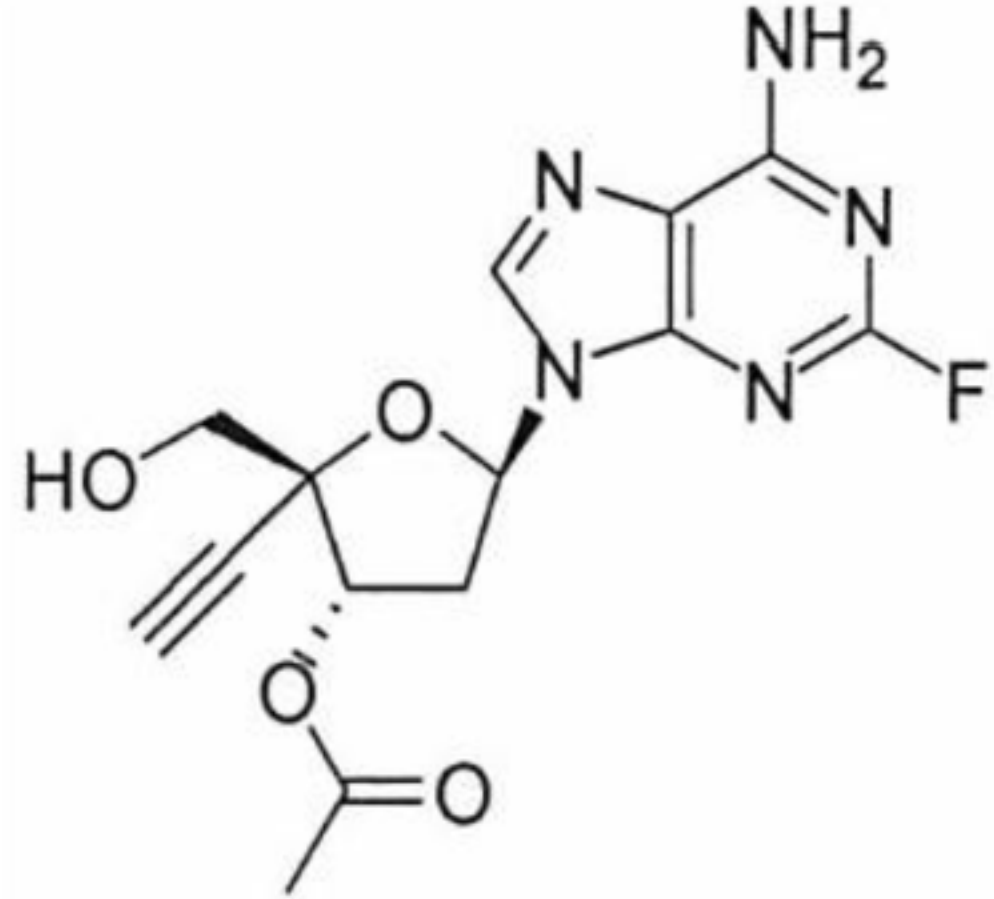
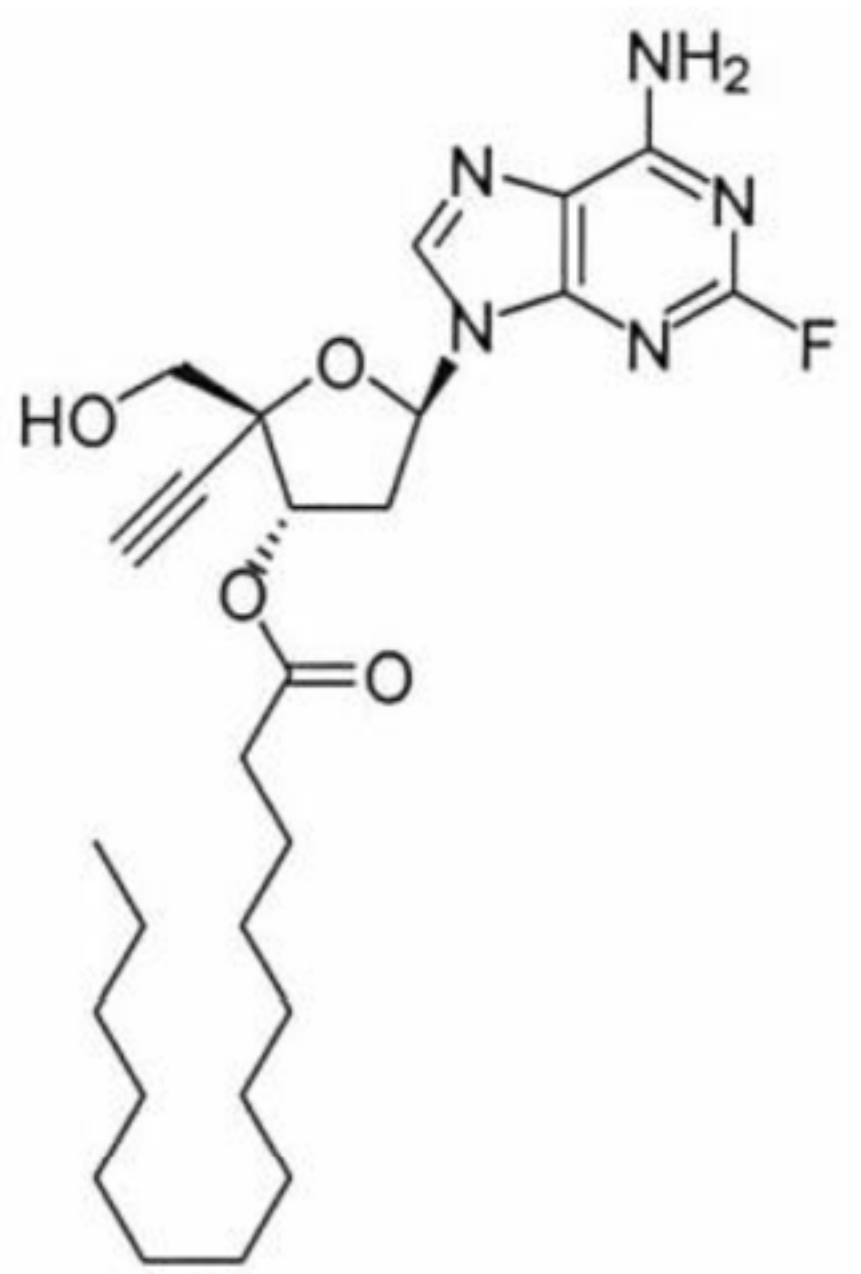
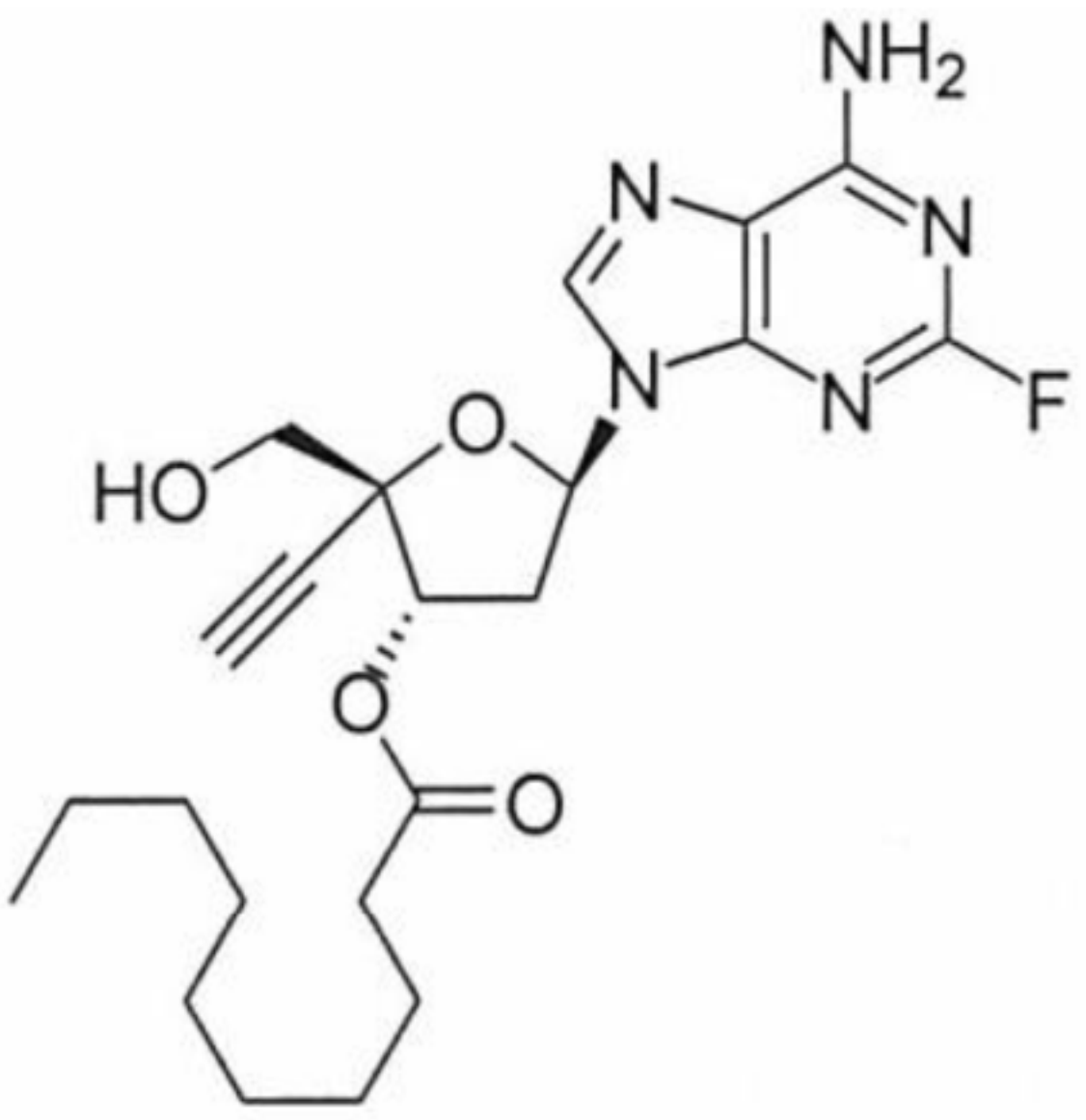
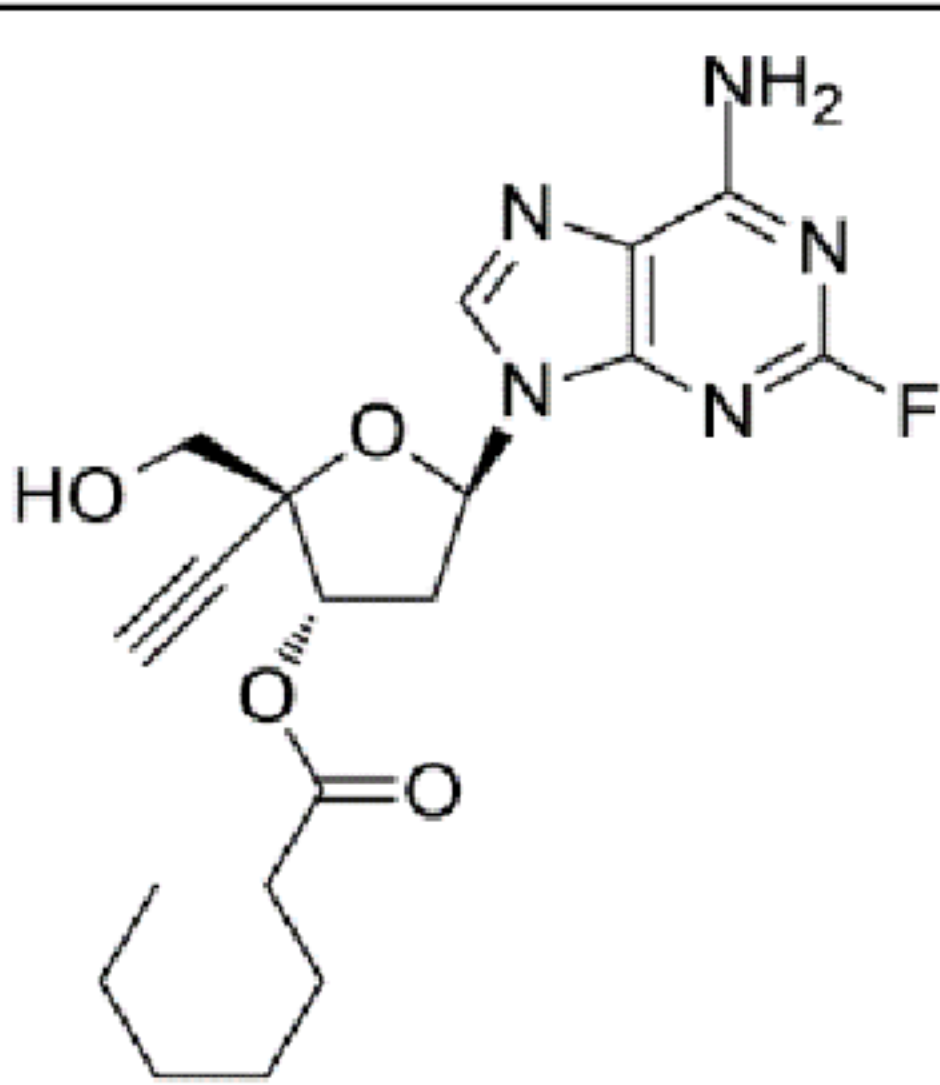
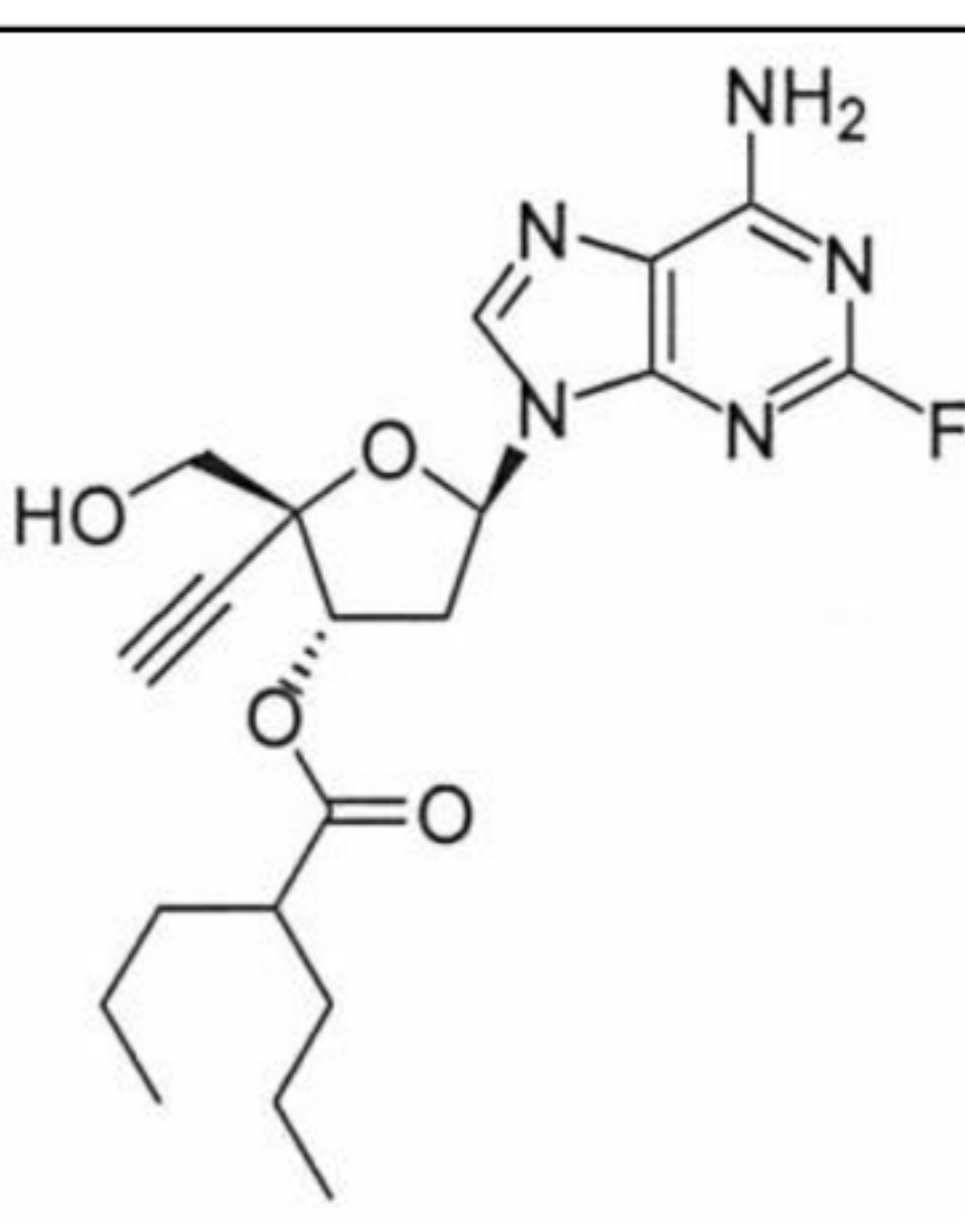
如請求項11或12之化合物，其中R⁵為(C₁-C₁₀)烷基。

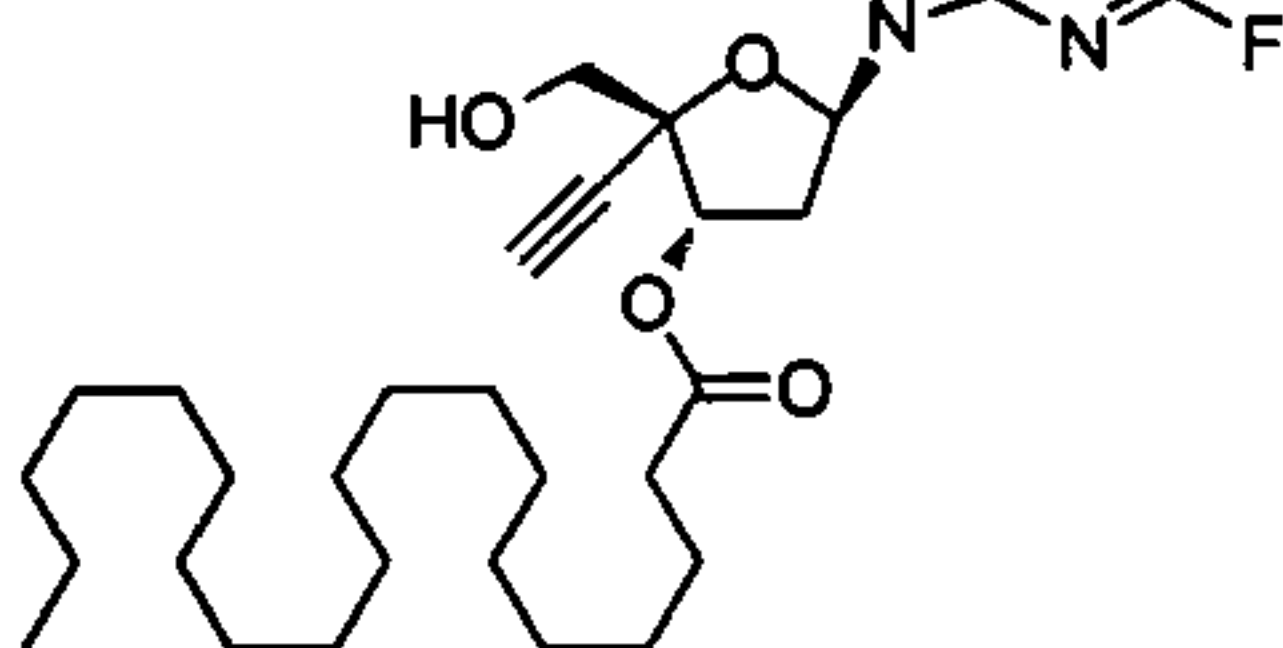
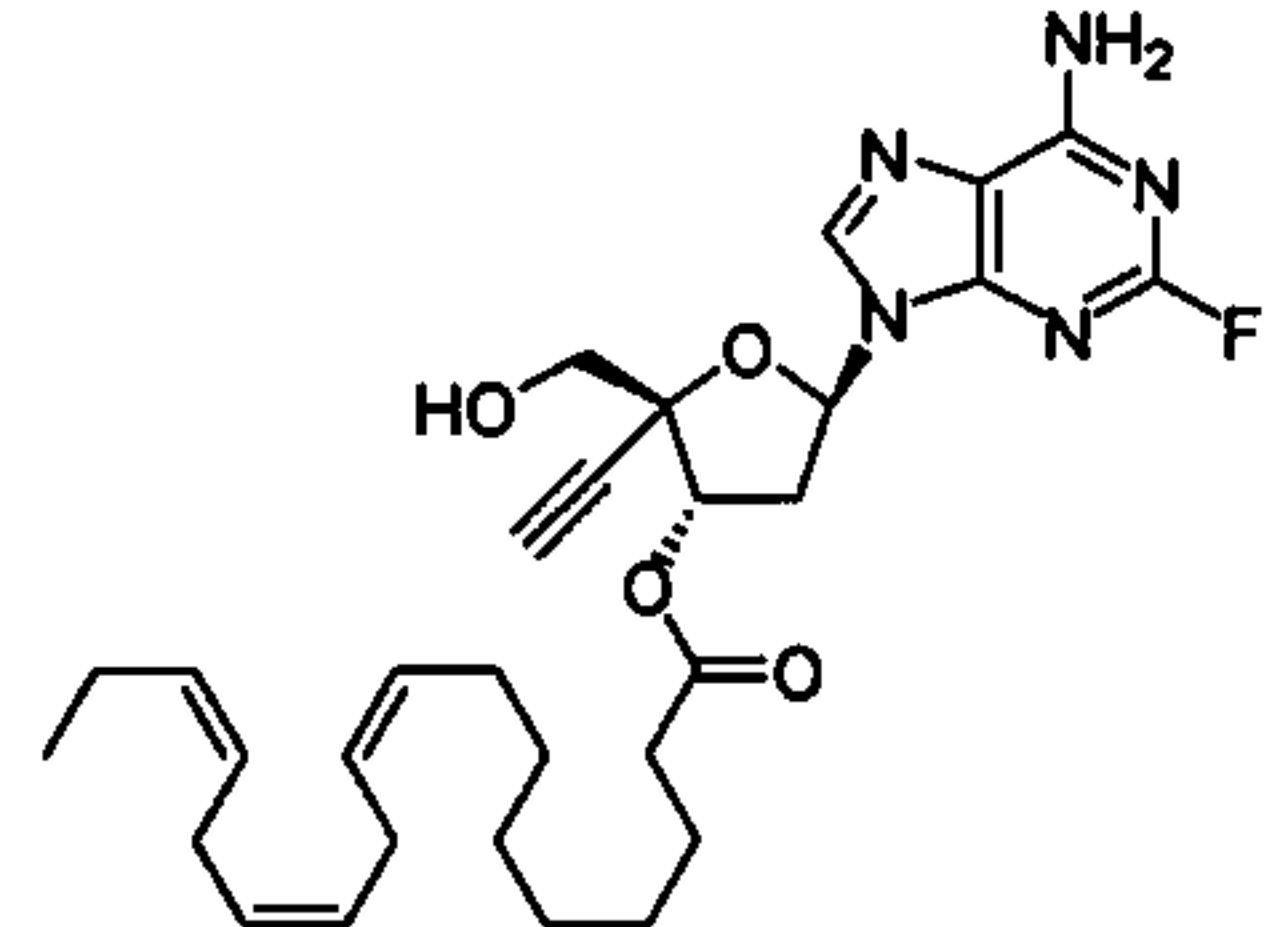
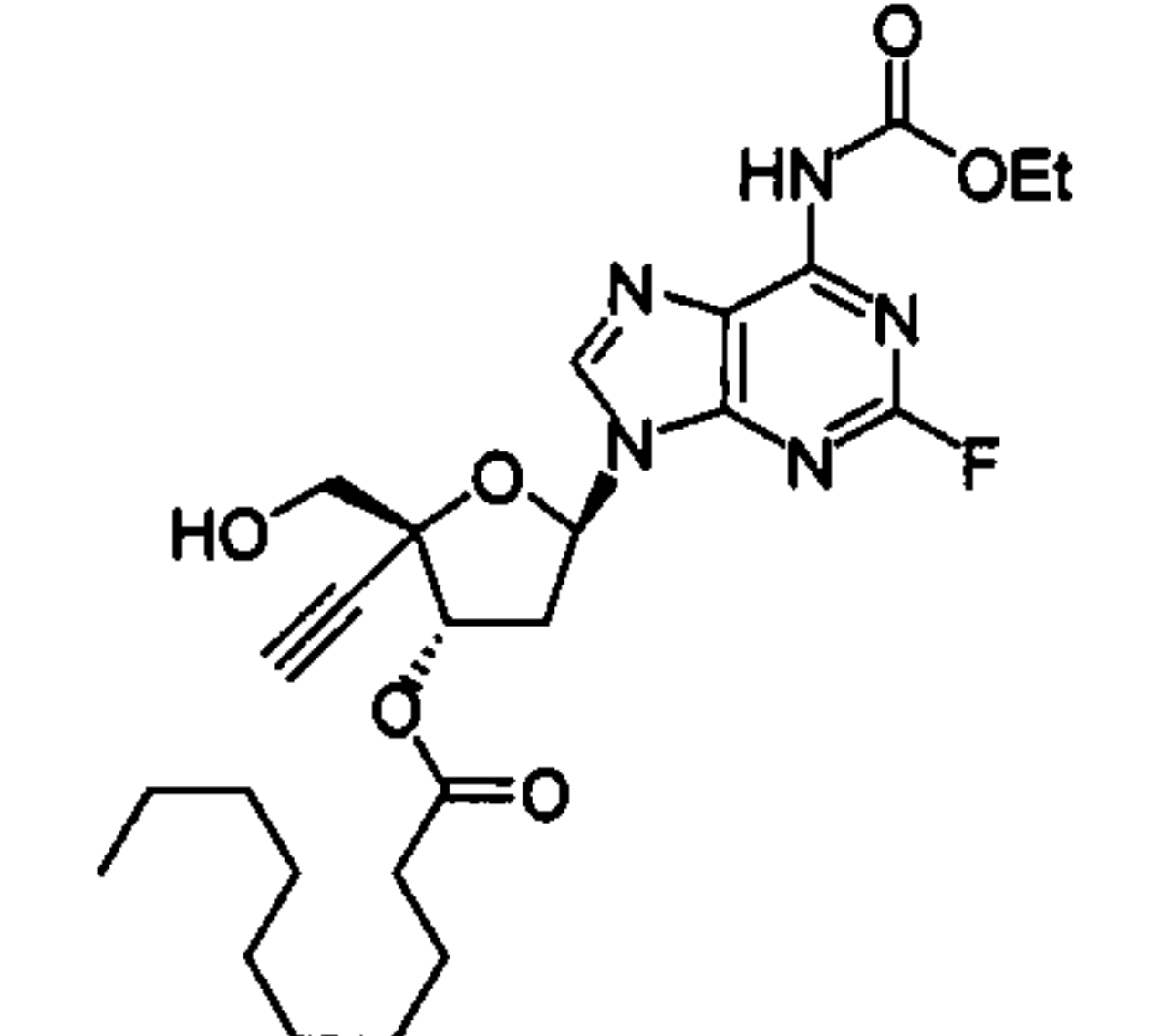
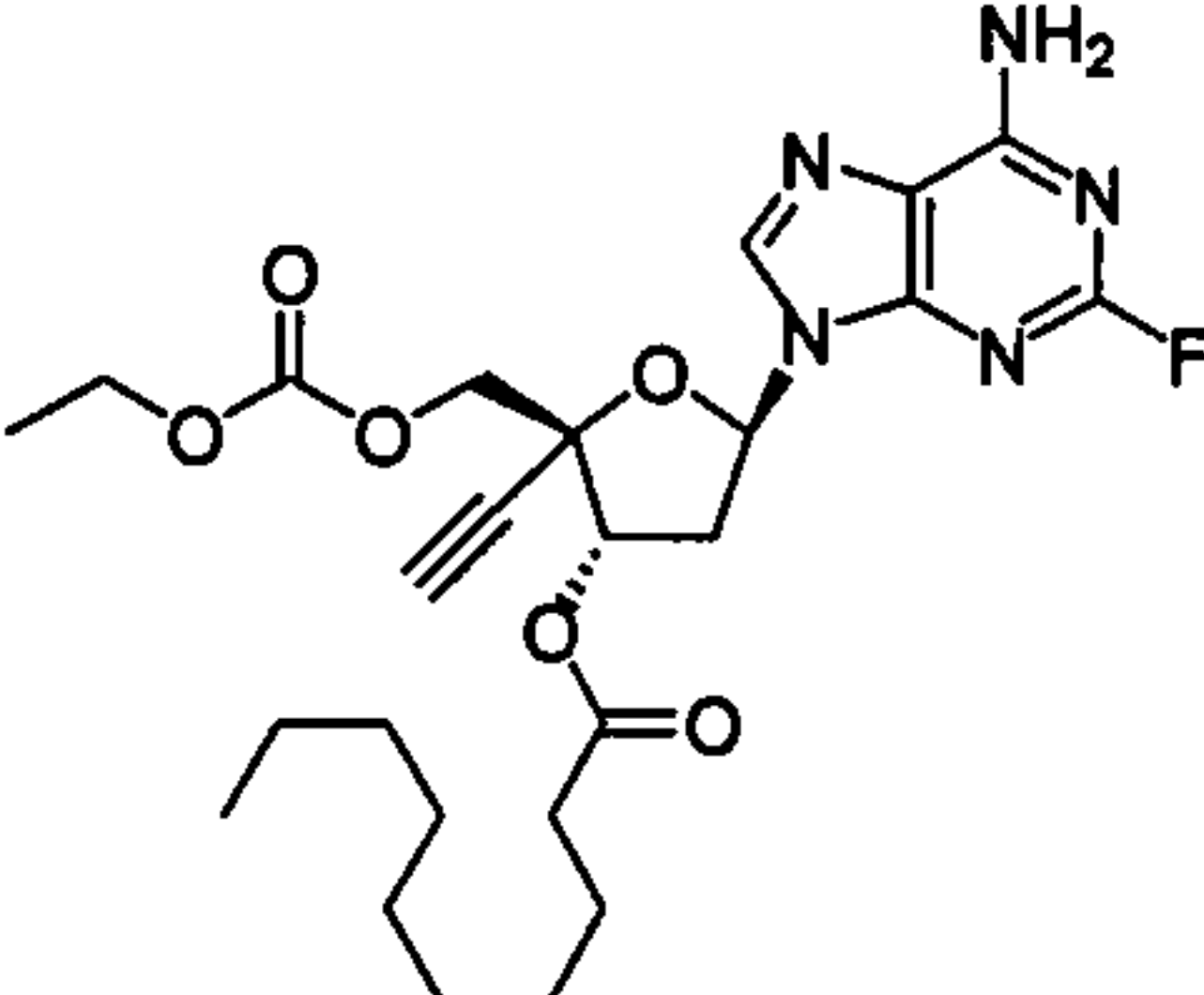
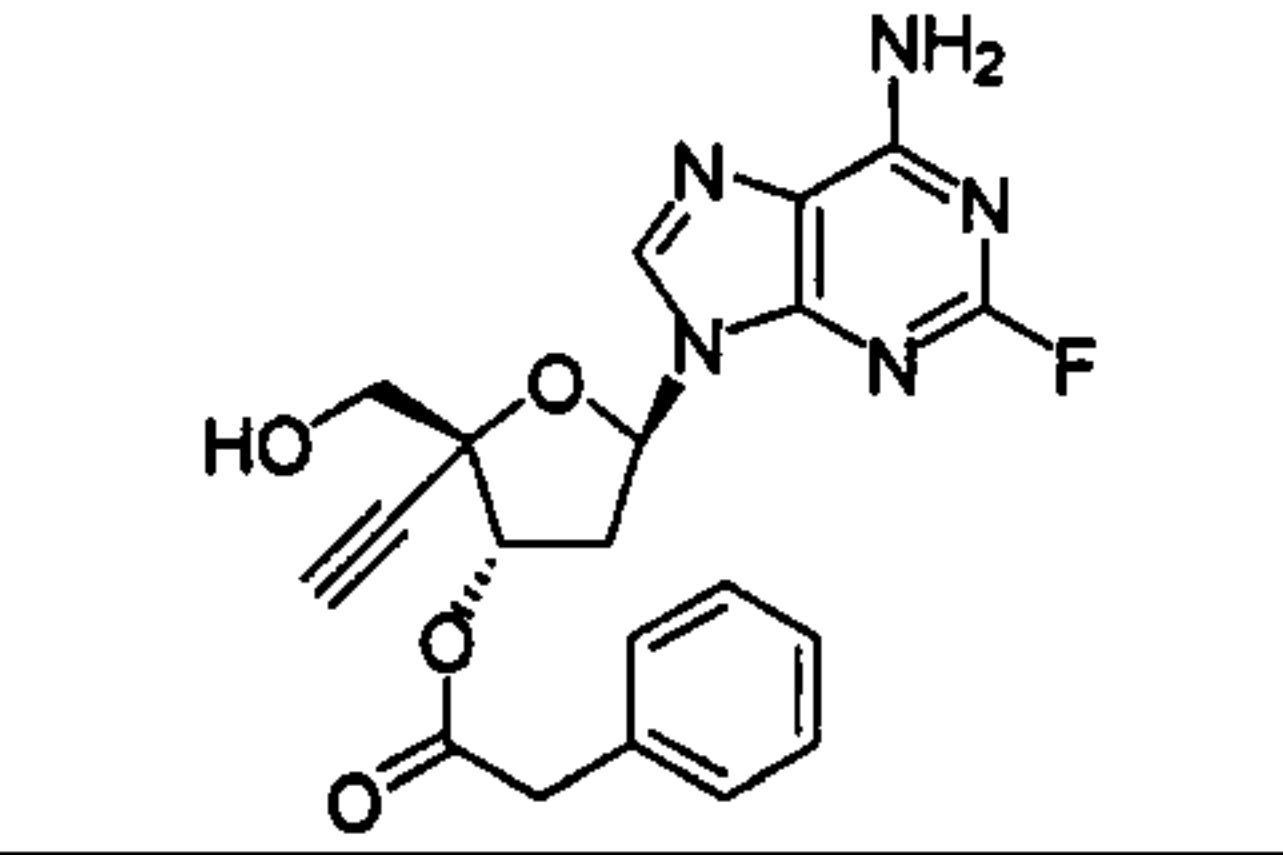
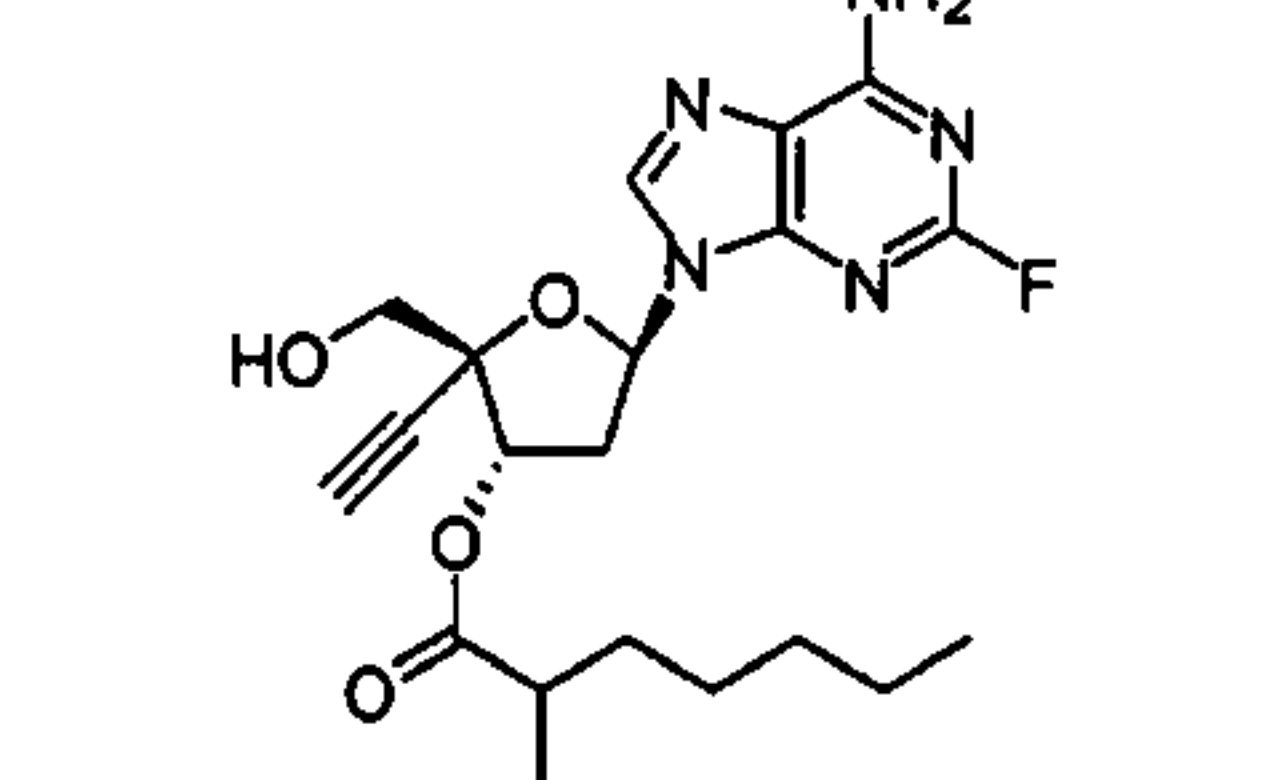
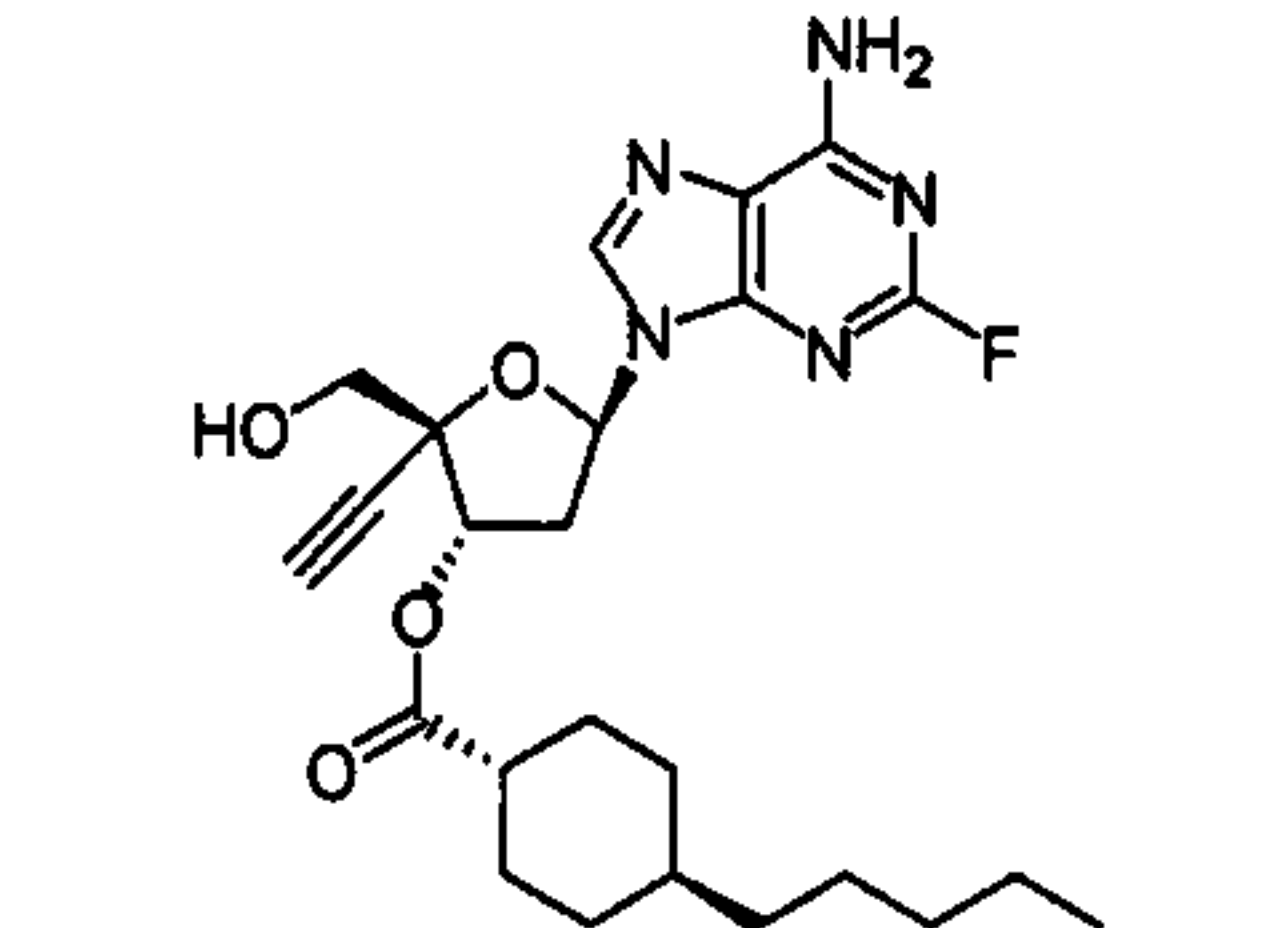
【第17項】

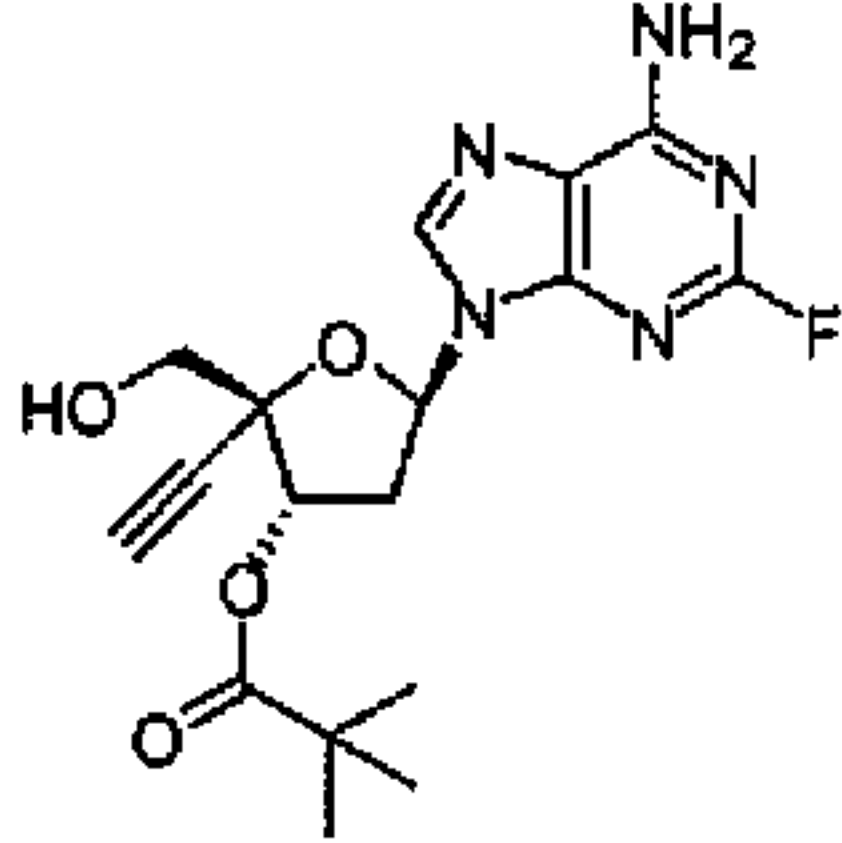
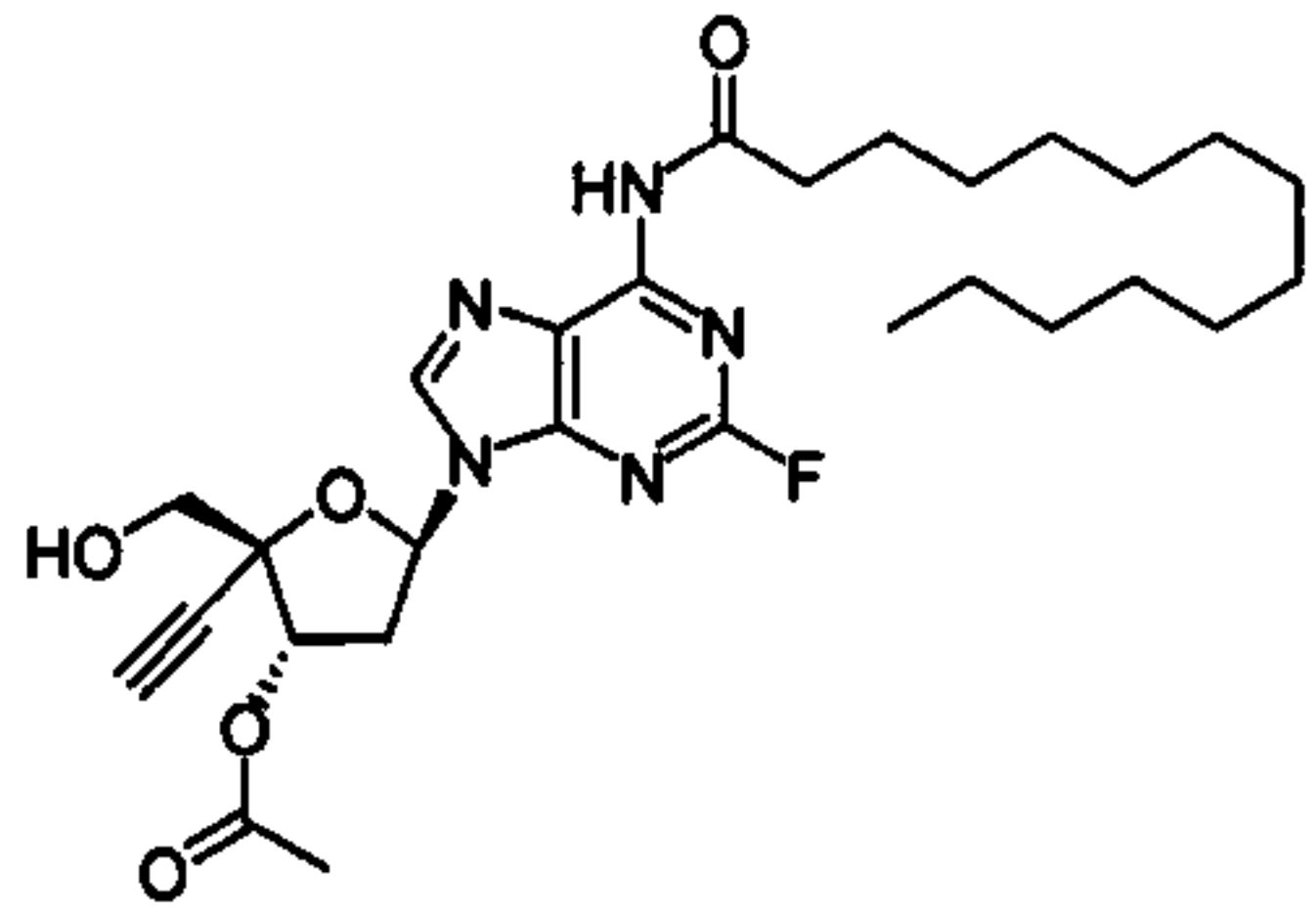
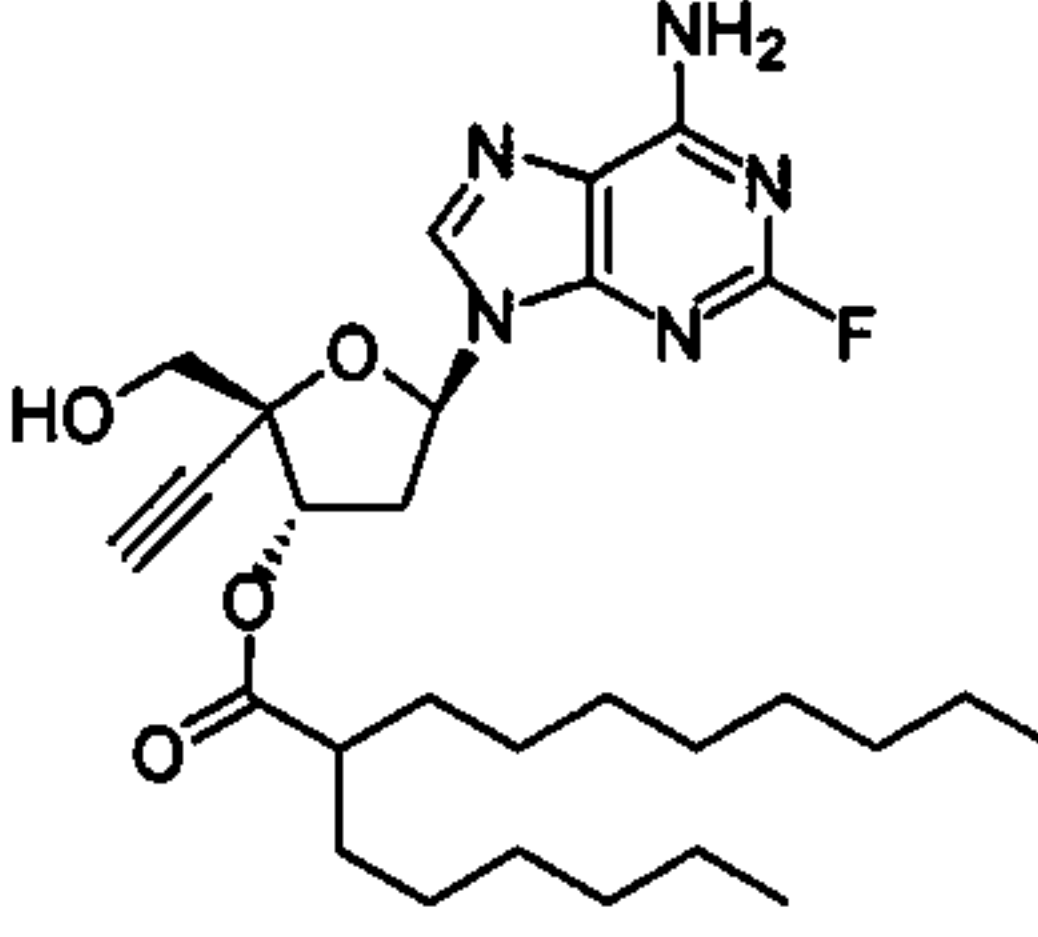
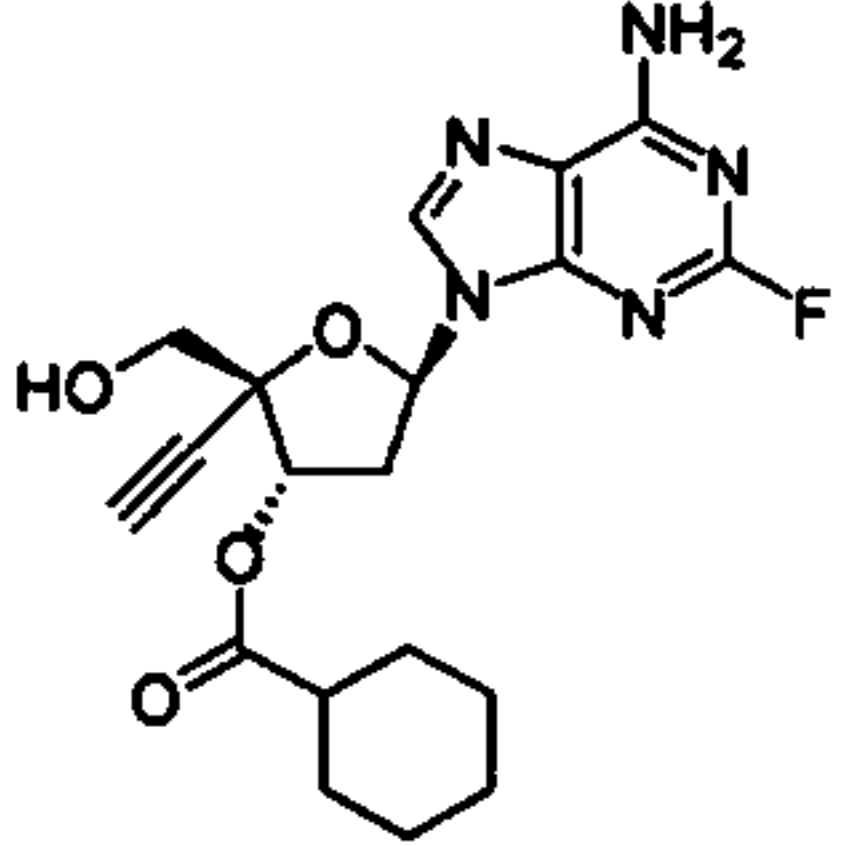
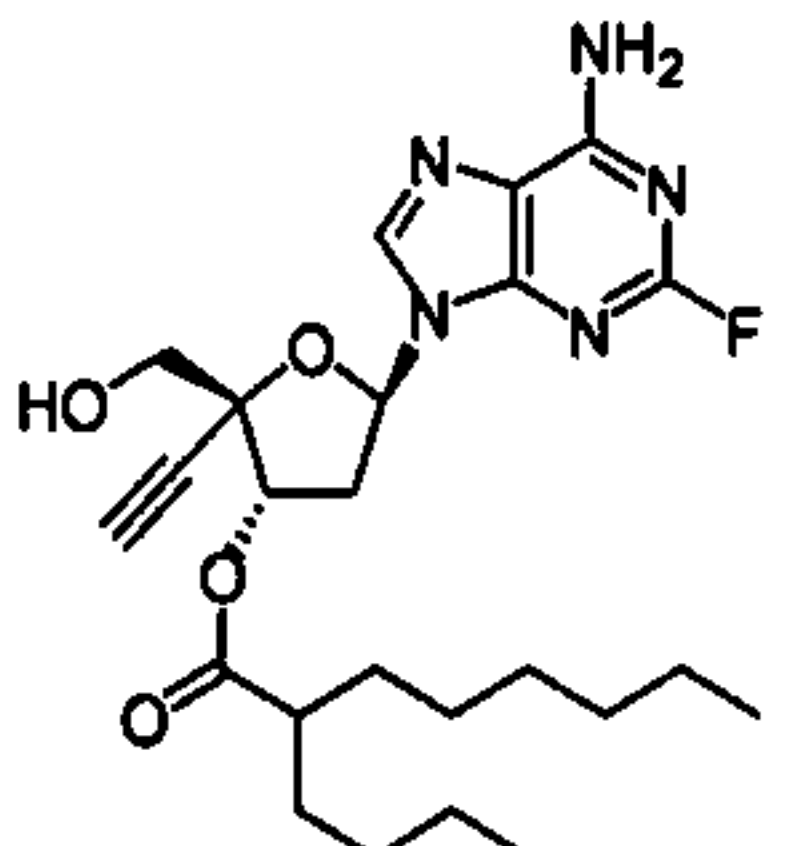
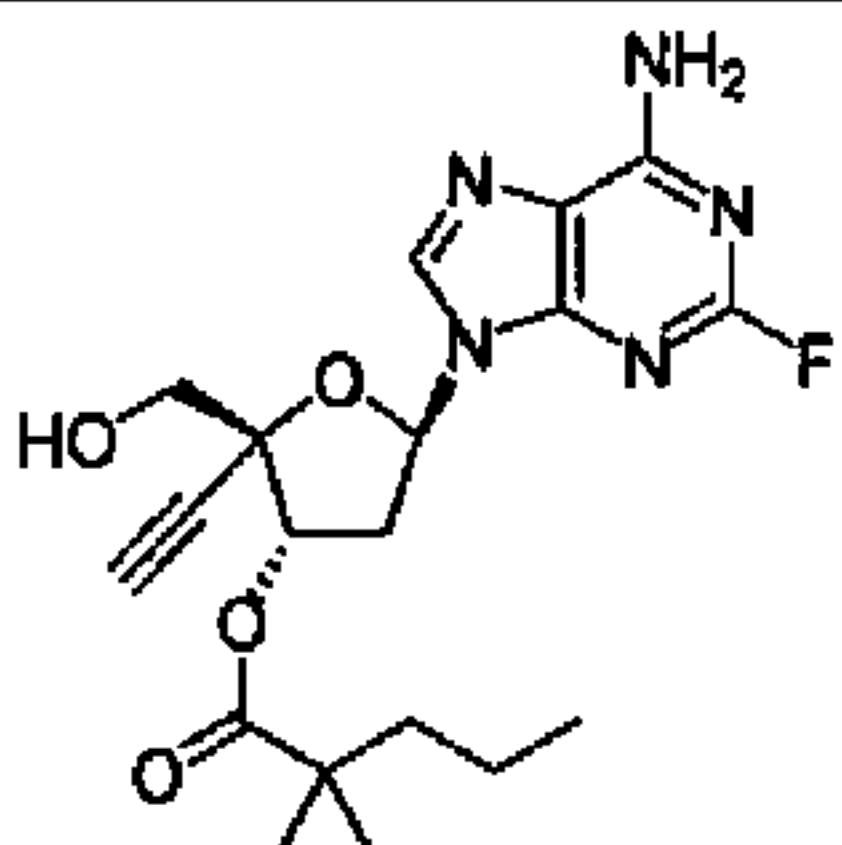
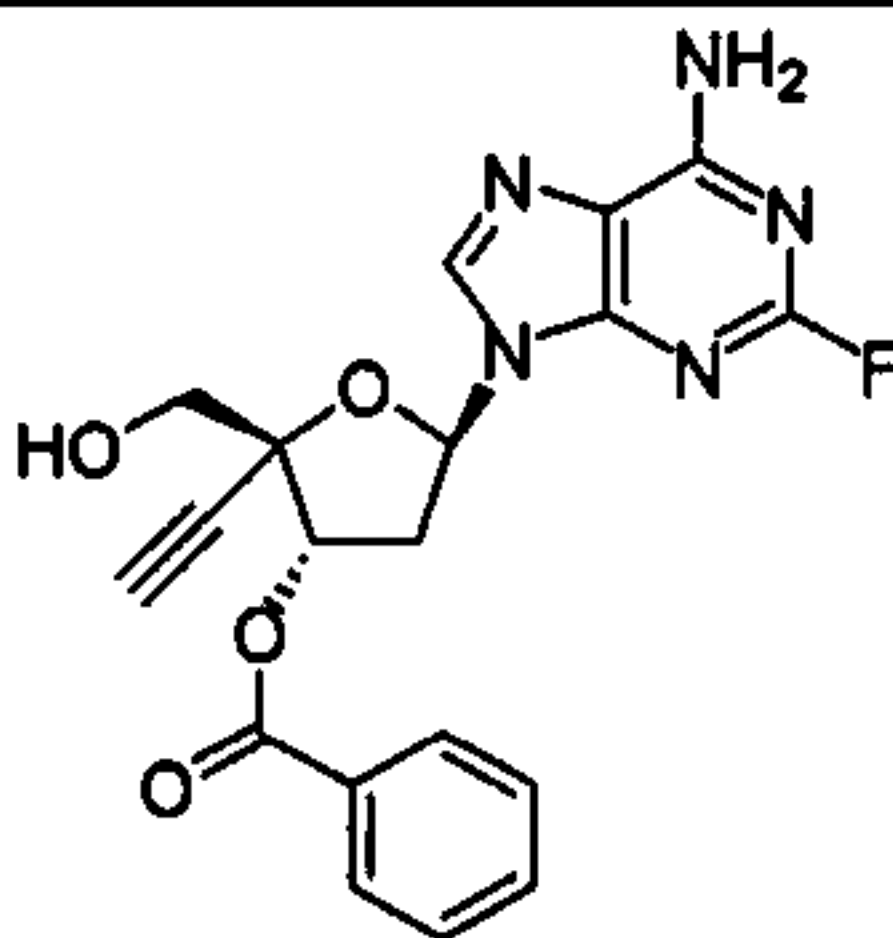
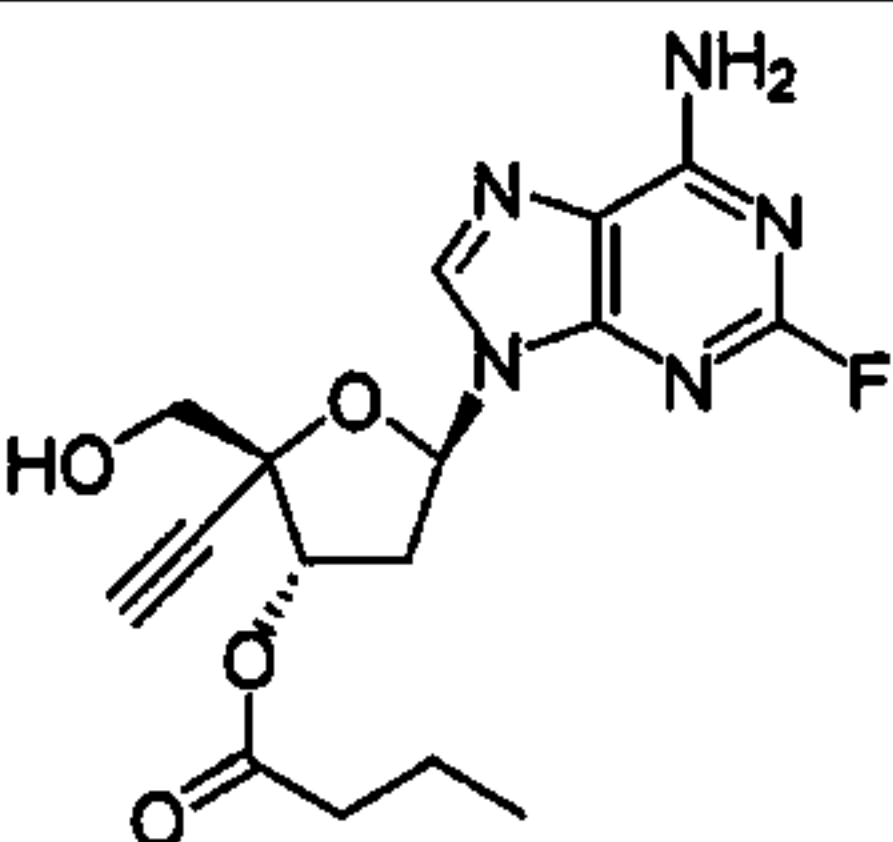
如請求項11或12之化合物，其中R⁵為C₂烷基。

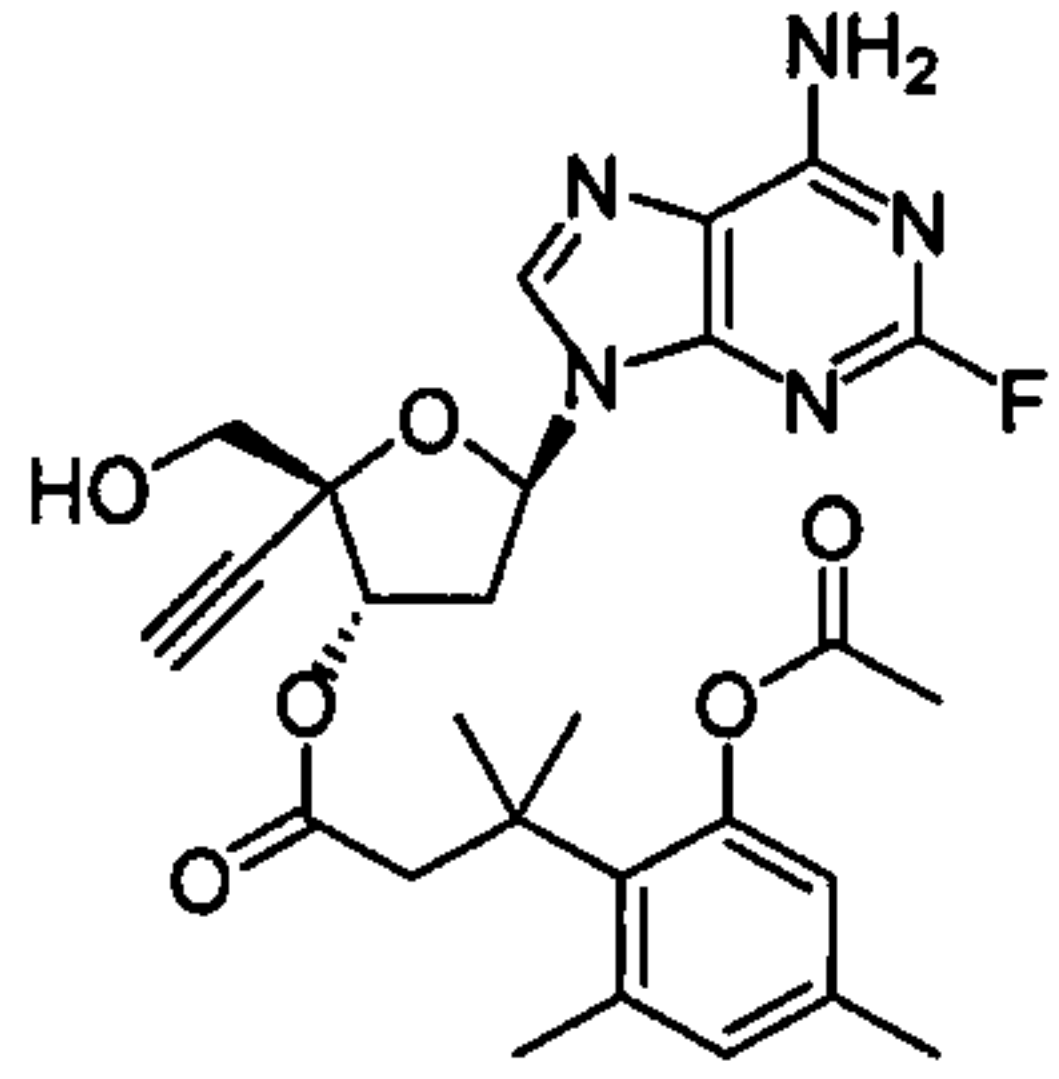
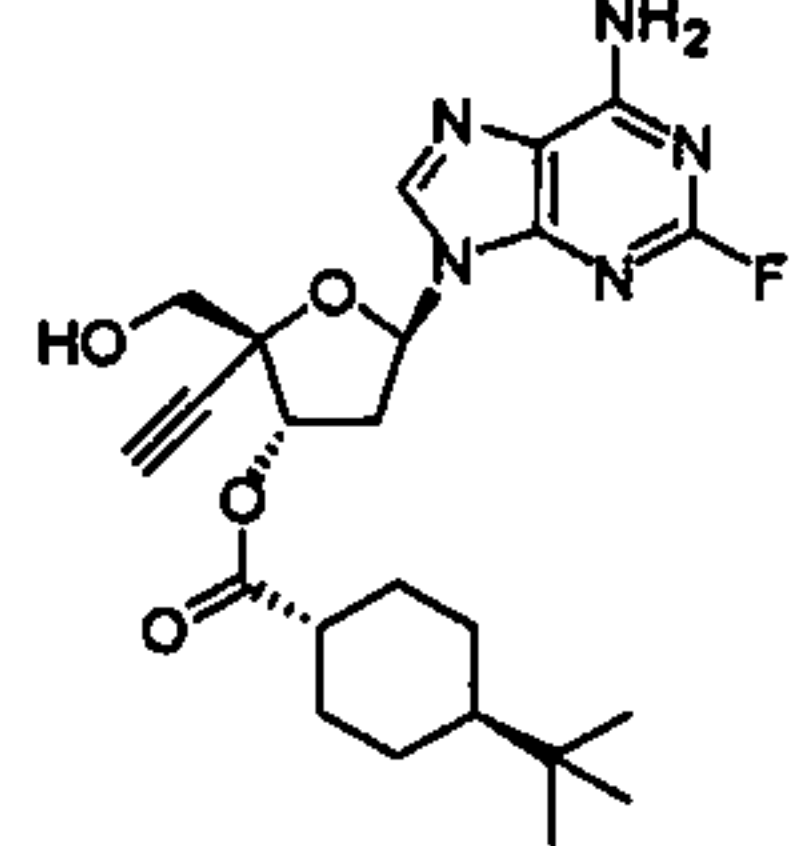
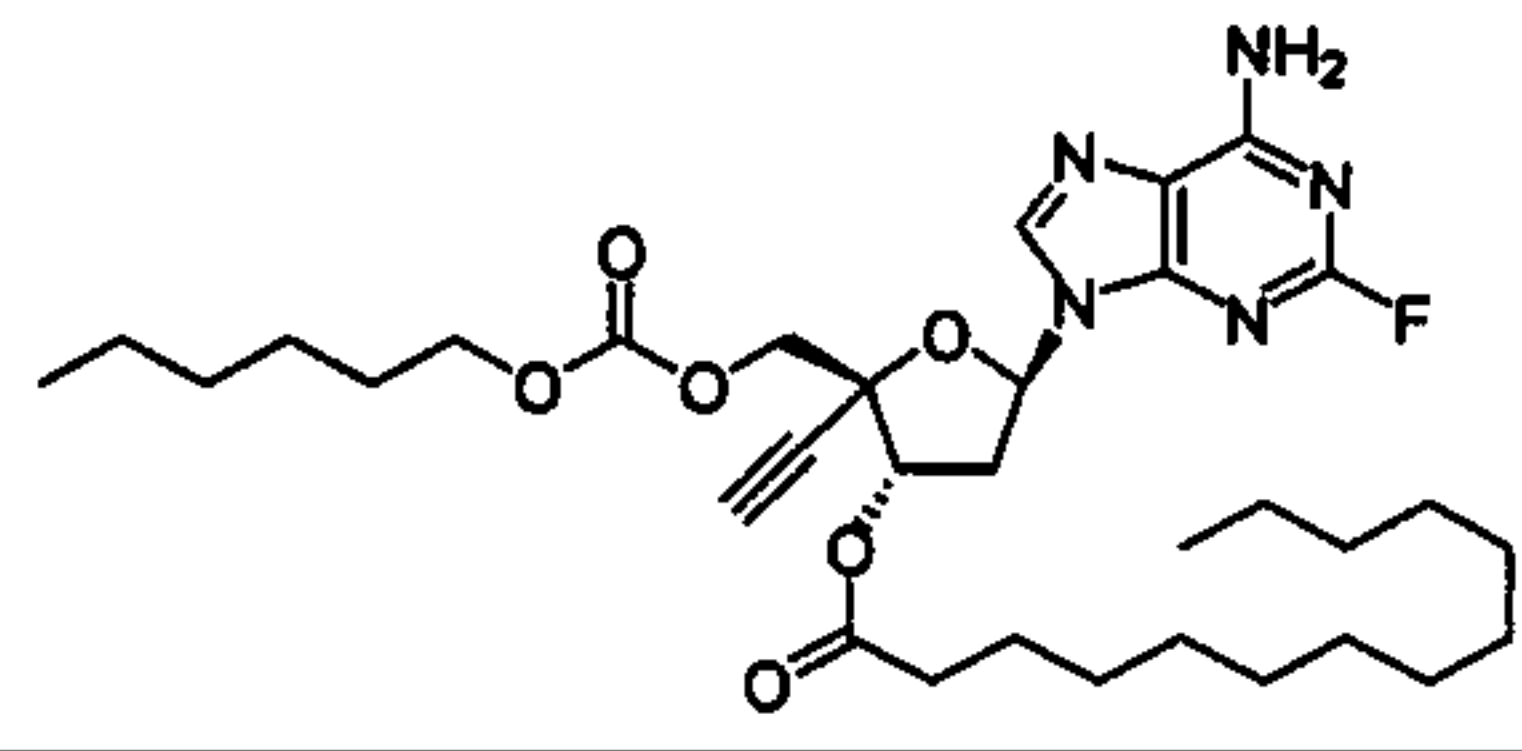
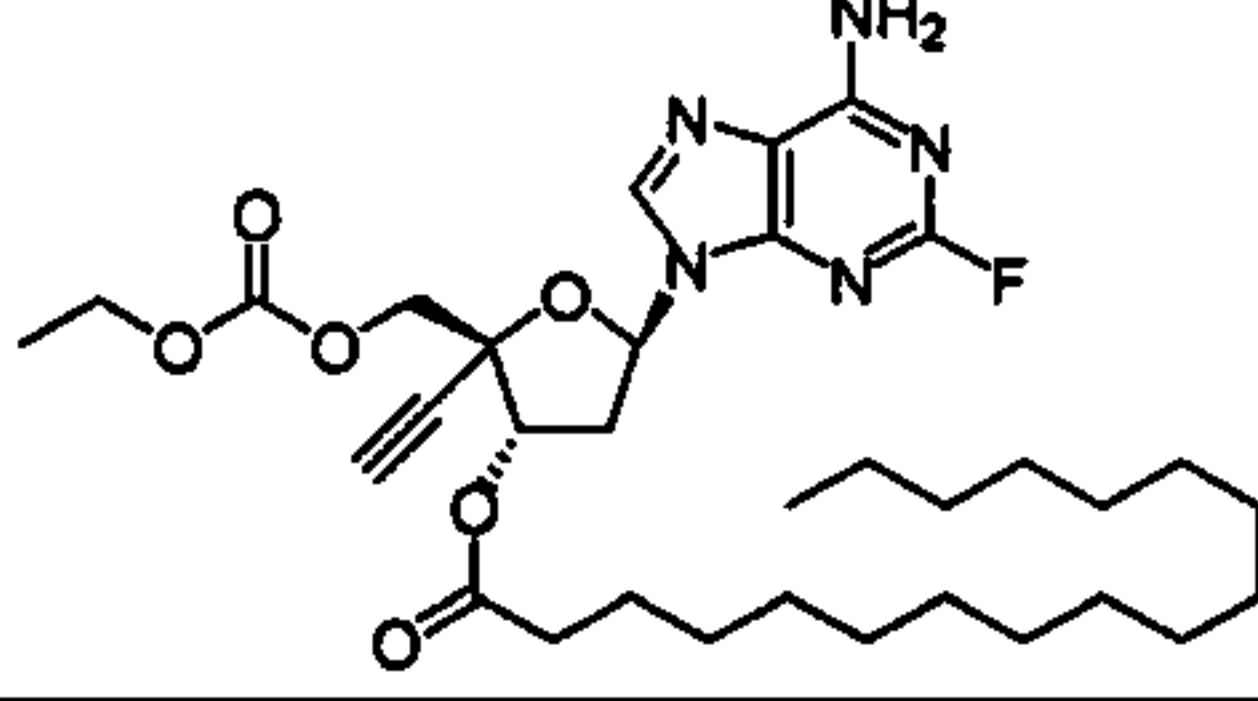
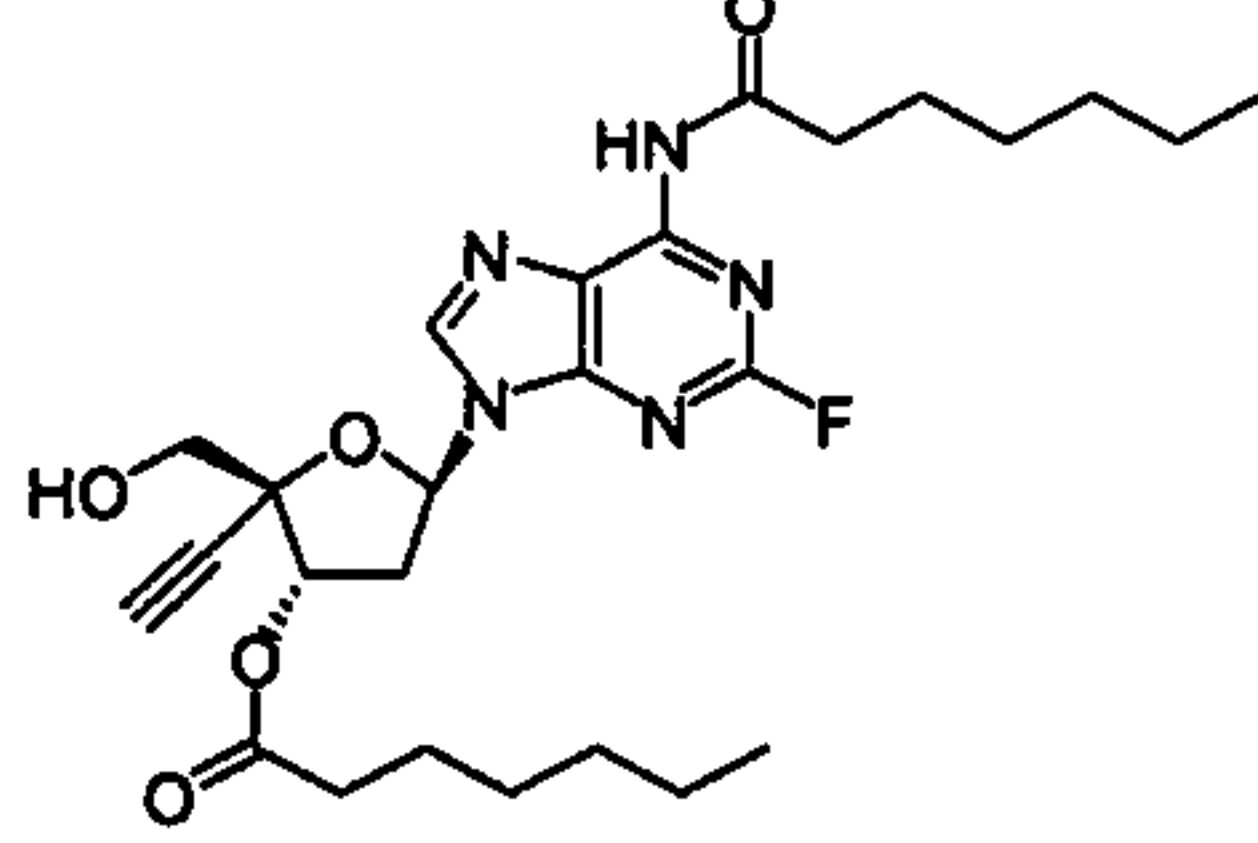
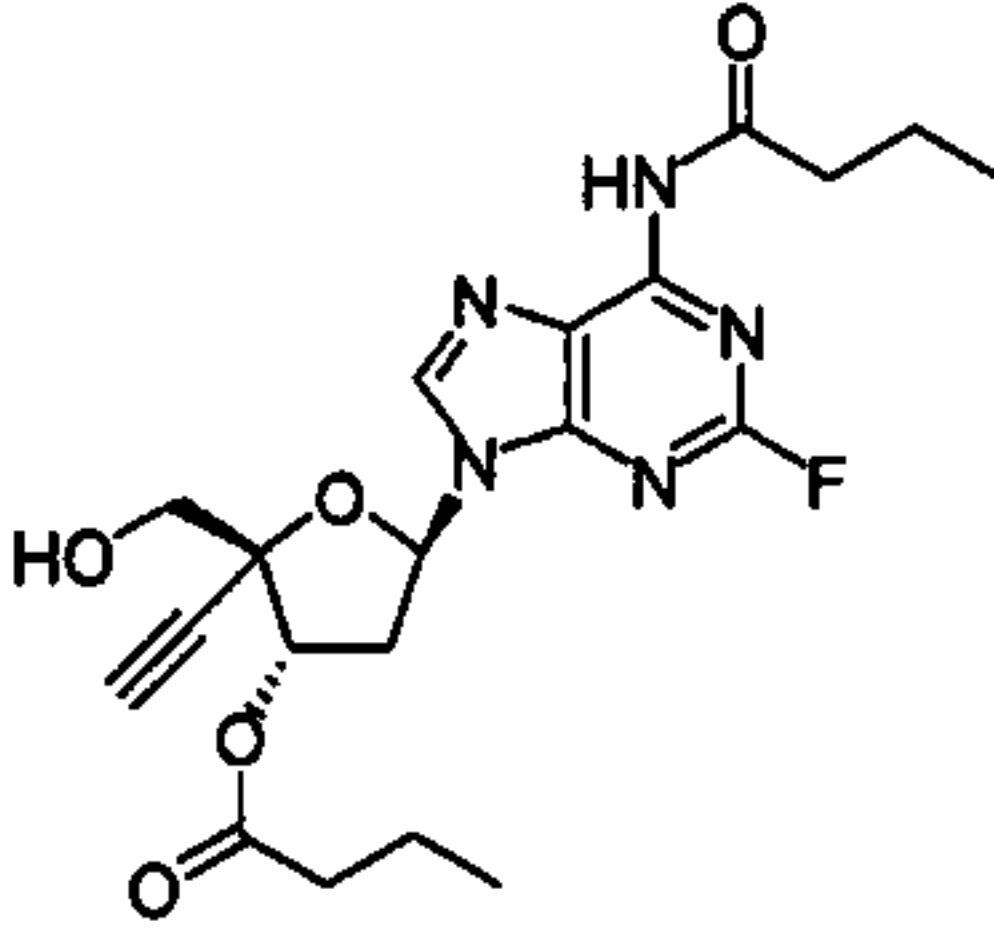
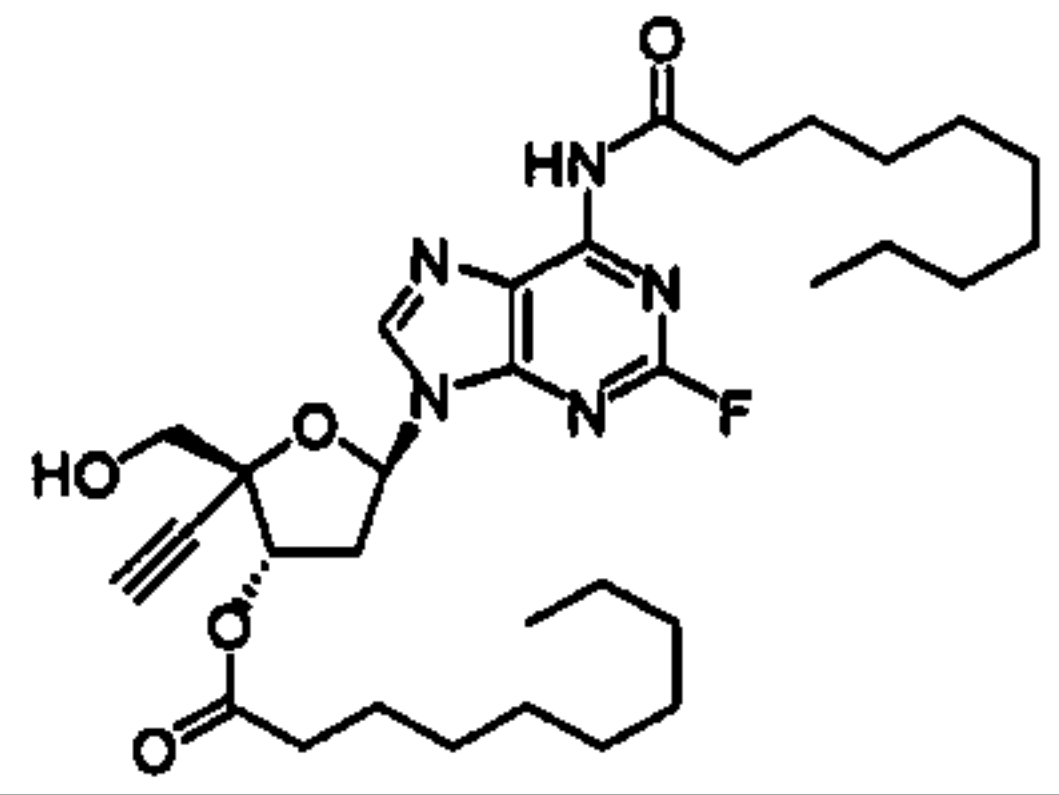
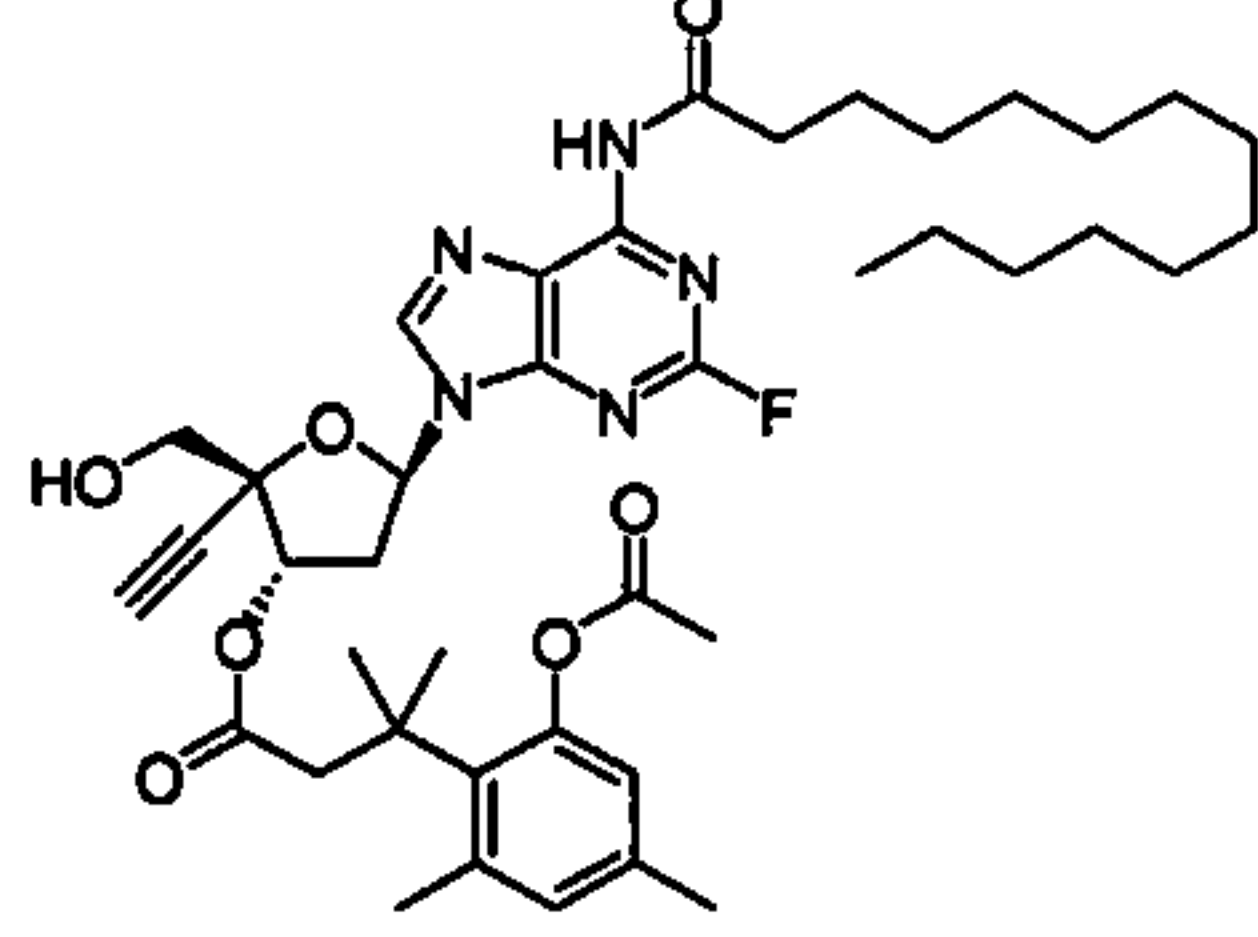
【第18項】

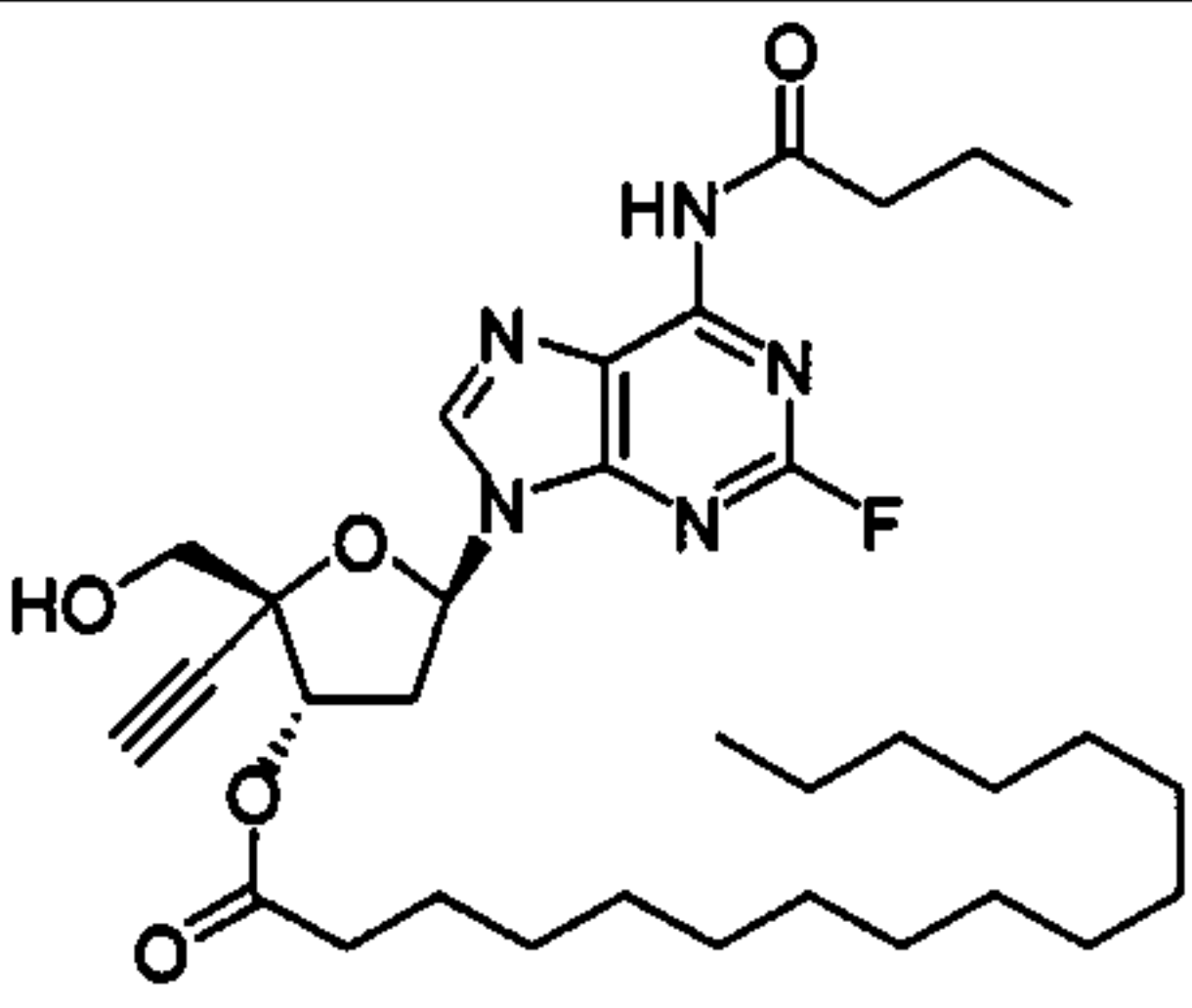
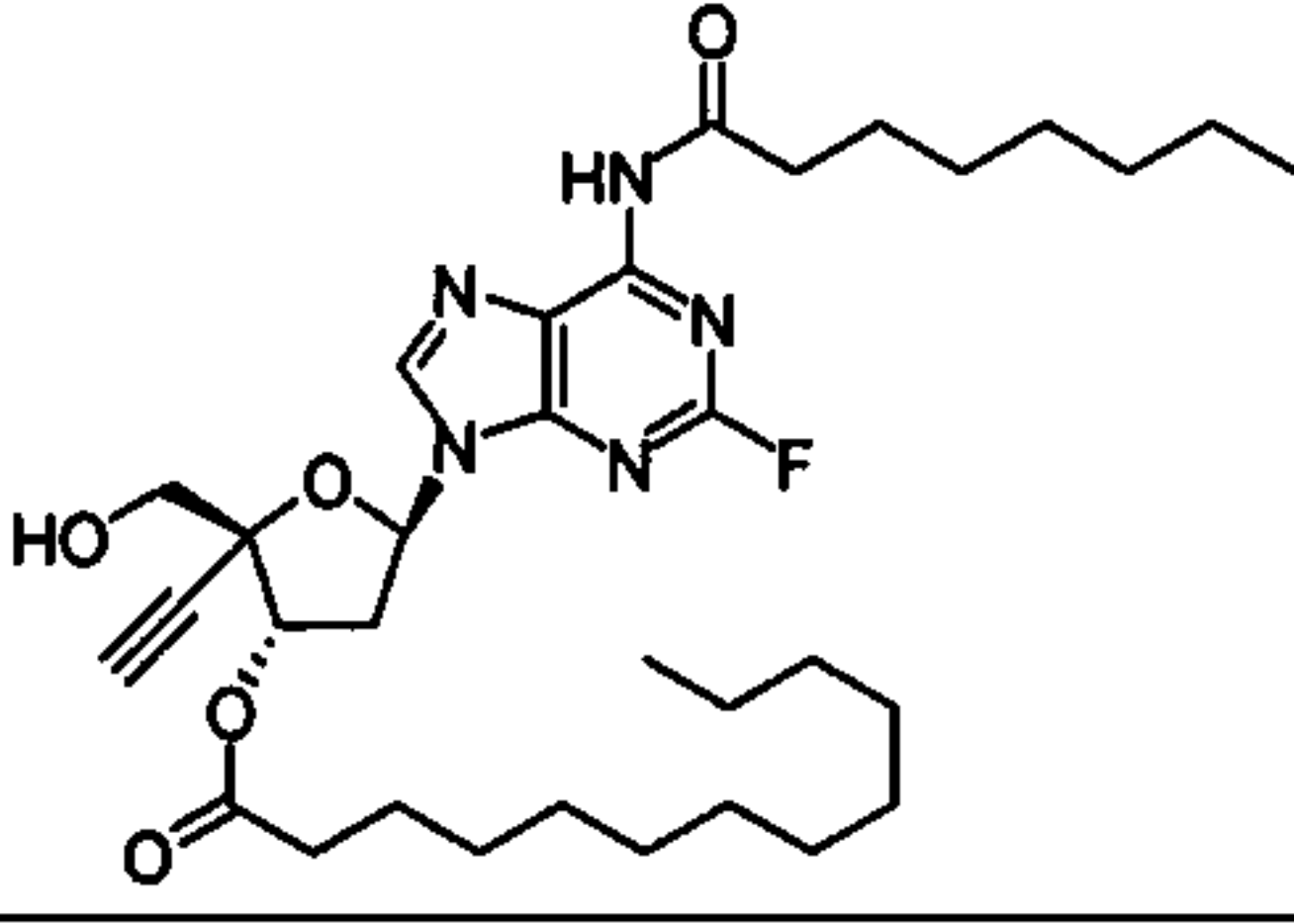
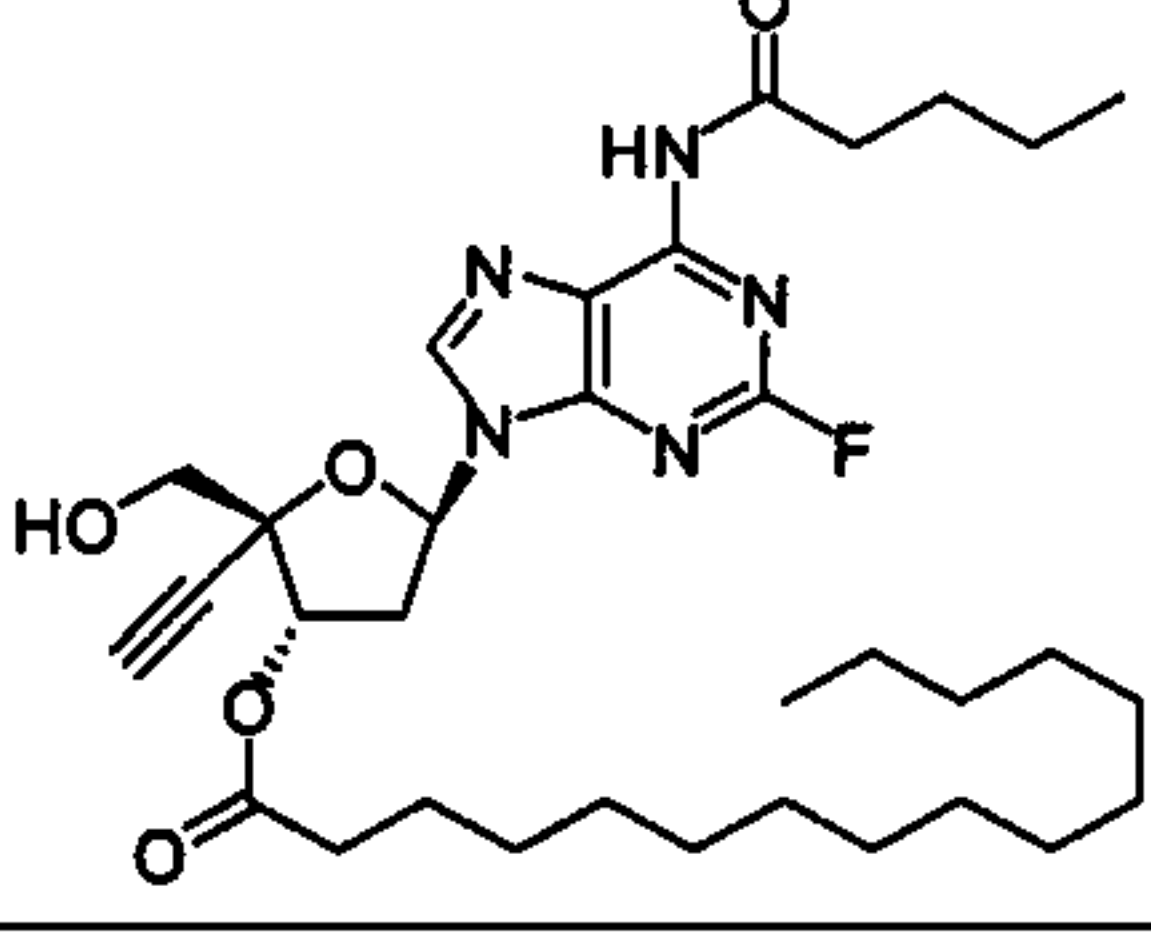
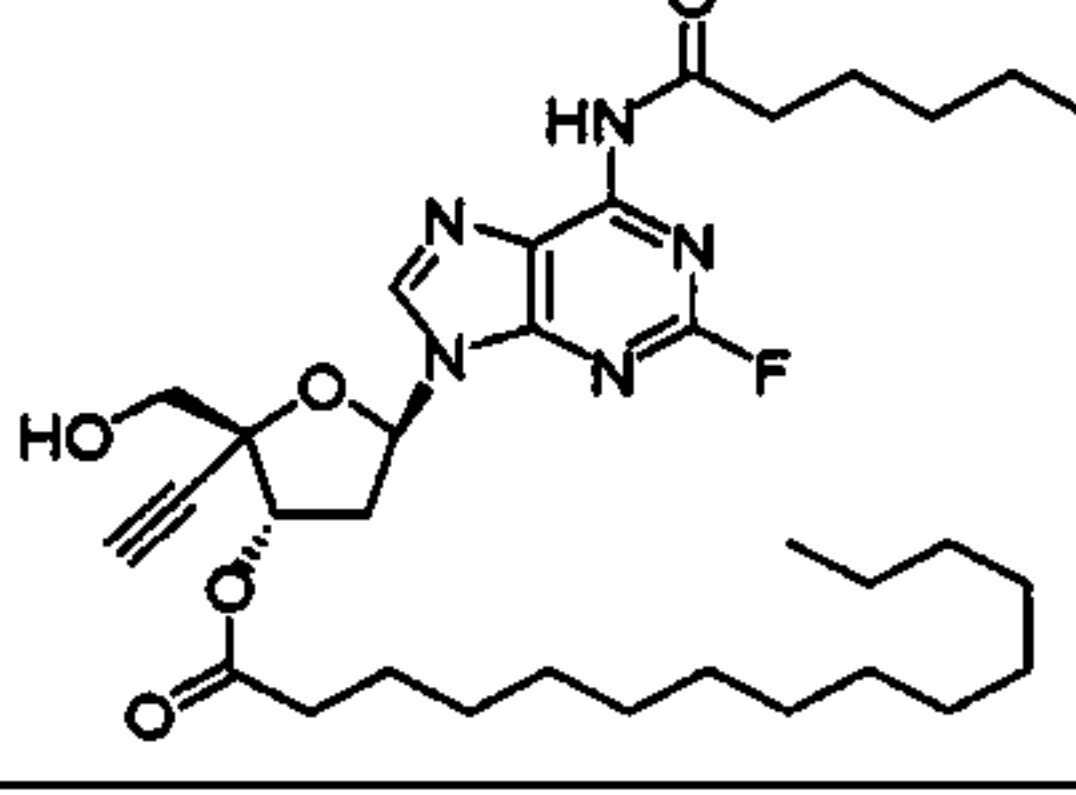
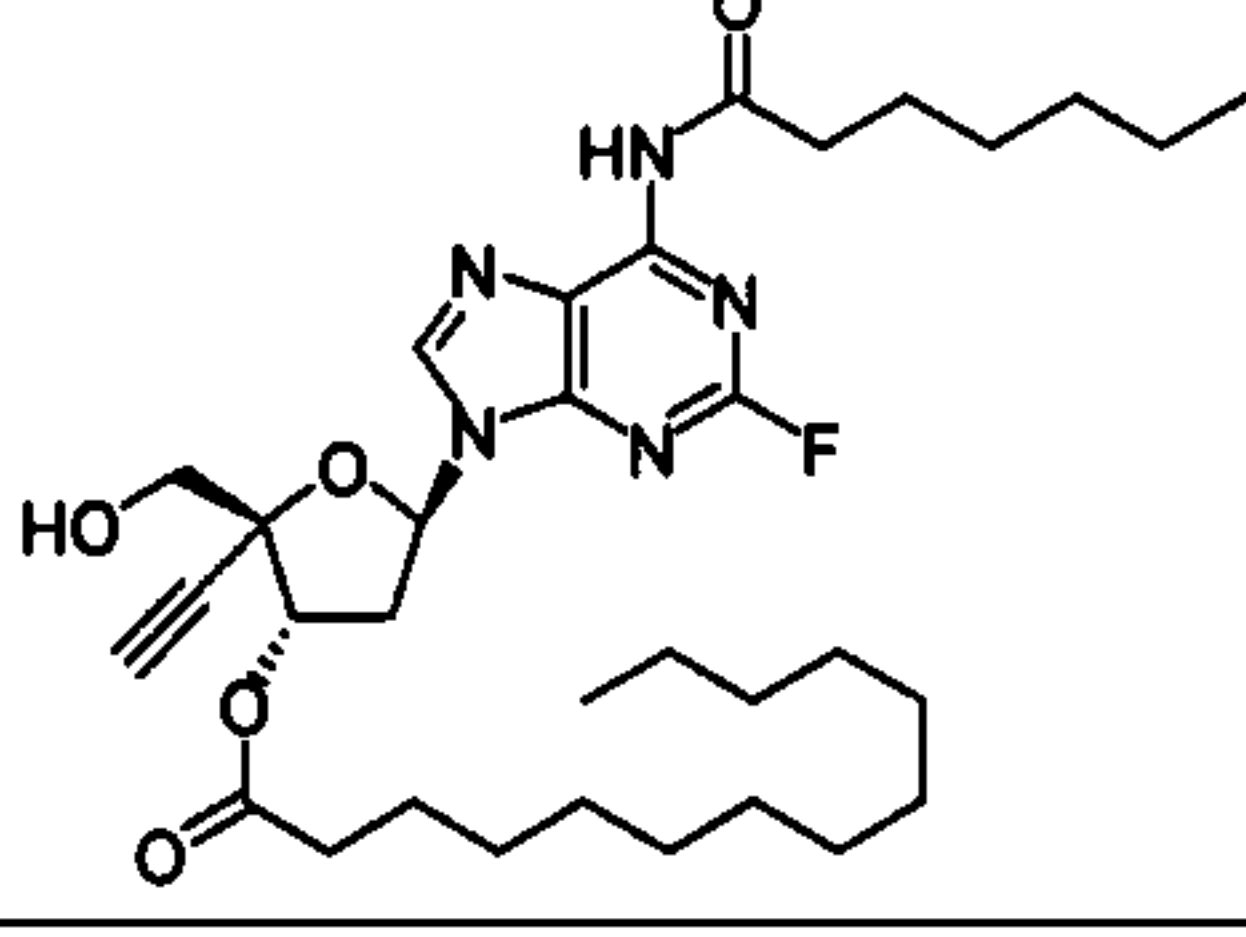
一種化合物，其選自由以下組成之群：

	乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	十四烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	庚酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	2-丙基戊酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

	二十烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
	十八碳-9,12,15-三烯酸(9Z,12Z,15Z)-(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
	癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-((乙氧基羰基)氨基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
	癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基酯
	2-苯基乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
	2-甲基庚酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯
	(1s,4S)-4-戊基环乙基-1-甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基酯

	特戊酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	乙酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四烷醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	2-己基癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	環己基甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	2-丁基辛酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	2,2-二甲基戊酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	苯甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

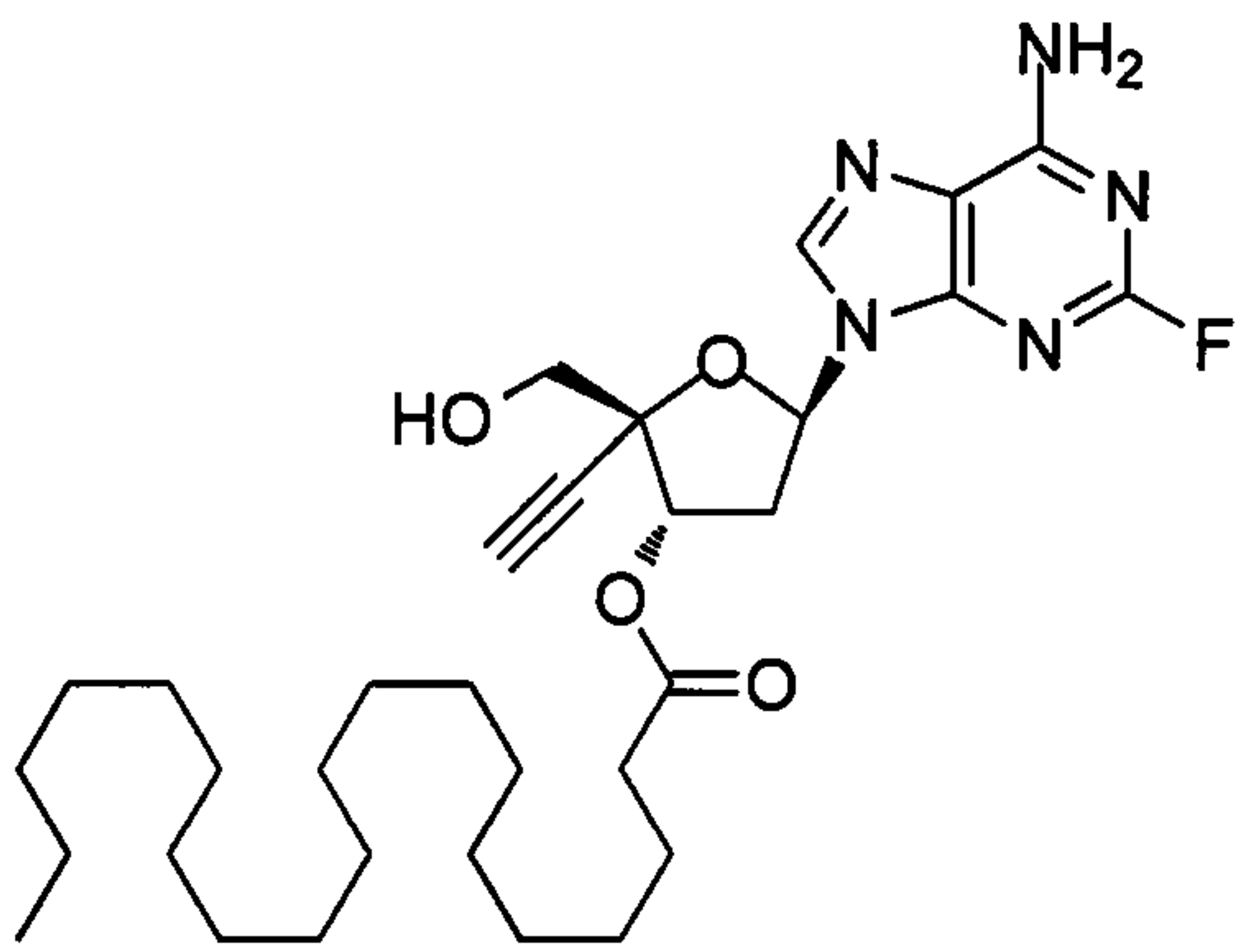
	3-(2-乙醯氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸 (2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔 基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	(1r,4S)-4-(第三丁基)環己烷-1-甲酸(2R,3S,5R)-5- (6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲 基)四氫呋喃-3-基酯
	十四烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9- 基)-2-乙炔基-2-(((己氧基)羰基)氧基)甲基)四氫 呋喃-3-基酯
	硬脂酸(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9- 基)-2-(((乙氧基羰基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋 喃-3-基酯
	庚酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-庚醯胺基- 9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9- 基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	癸酸(2R,3S,5R)-5-(6-癸醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9- 基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	3-(2-乙醯氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸 (2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-十四烷醯胺基- 9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

	十七烷酸(2R,3S,5R)-5-(6-丁醯胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	十三烷酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-辛醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	棕櫚酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-戊醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	十五烷酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-己醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯
	十四烷酸(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-庚醯胺基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯

及其醫藥學上可接受之鹽。

【第19項】

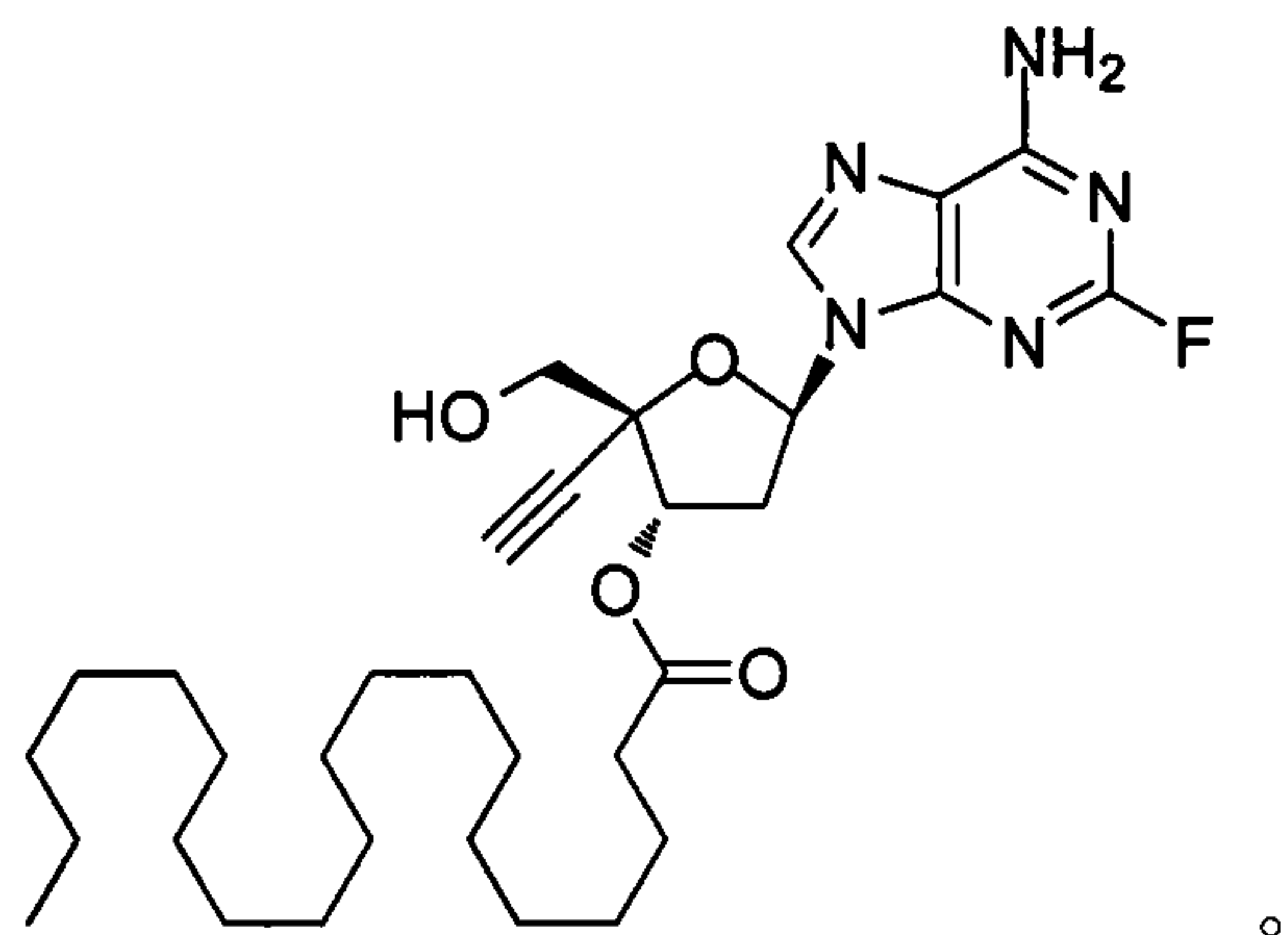
一種下式之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第20項】

一種下式之化合物，



【第21項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第22項】

如請求項21之組合物，其中該組合物以非經腸投藥形式存在。

【第23項】

如請求項21之組合物，其中該組合物呈錠劑形式。

【第24項】

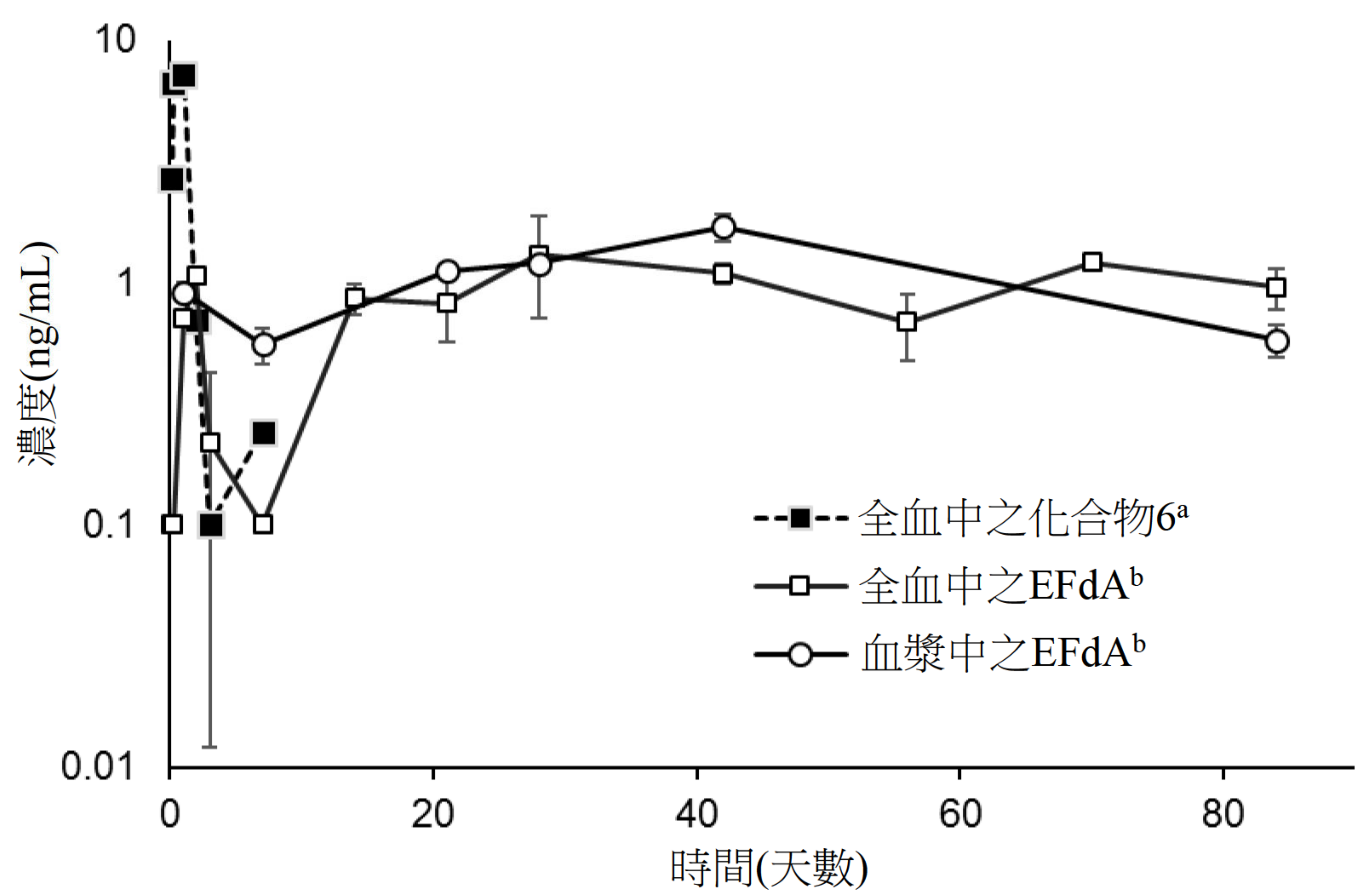
一種如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項21至23中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造治療個體之HIV感染之藥劑。

【第25項】

一種如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項21至23中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造預防個體之HIV感染之藥劑，該個體處於罹患HIV感染之風險下。

【發明圖式】

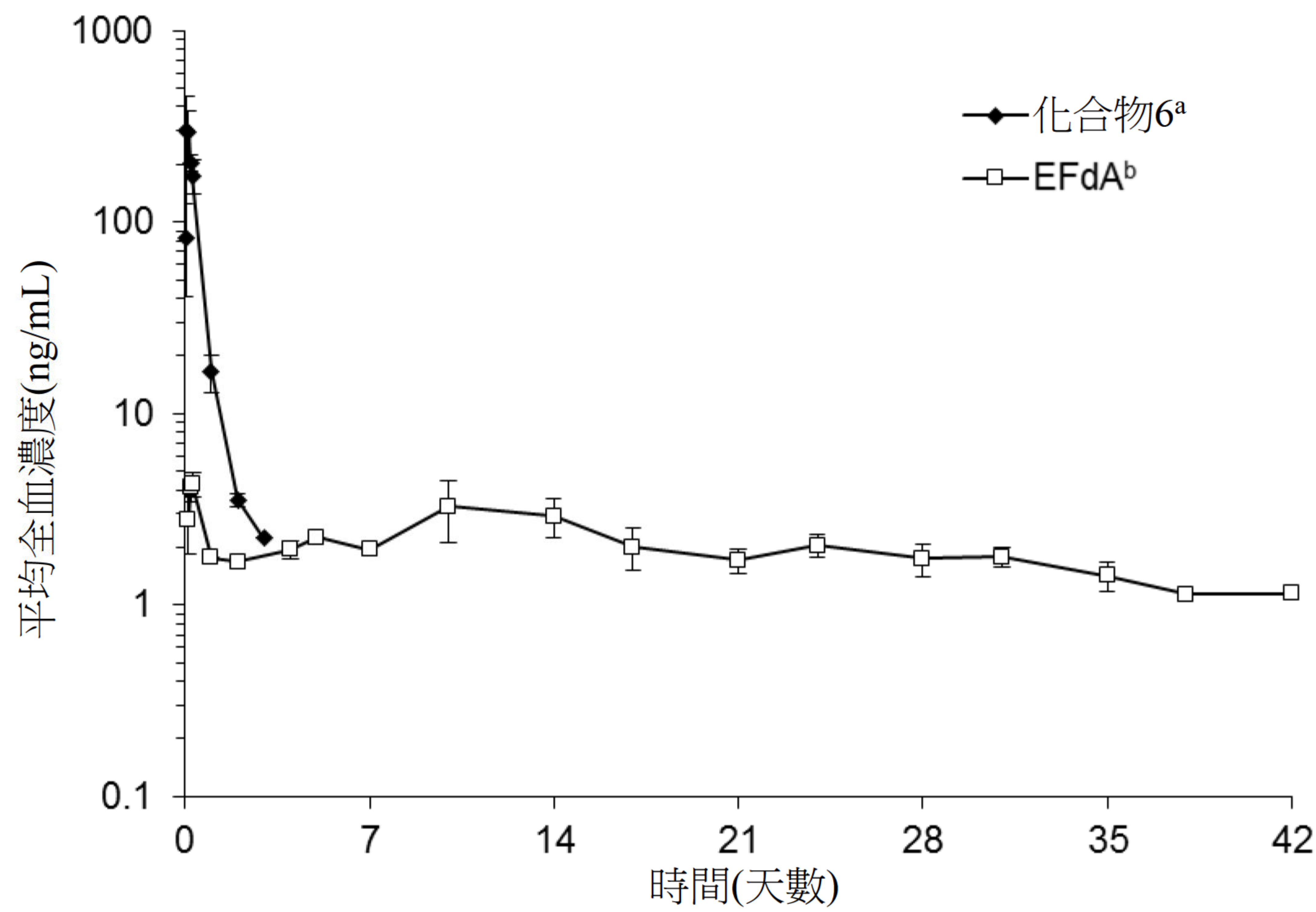
在以20 mg/kg在Wistar Han大鼠中單次皮下注射化合物6之後的
化合物6及EFdA之平均濃度-時間概況(N = 3/時間點)



^a化合物6在7天後降至定量限值(0.1 ng/mL)以下
^b在第84天仍可在全血及血漿中偵測到EFdA；在第84天終止實驗

【圖1】

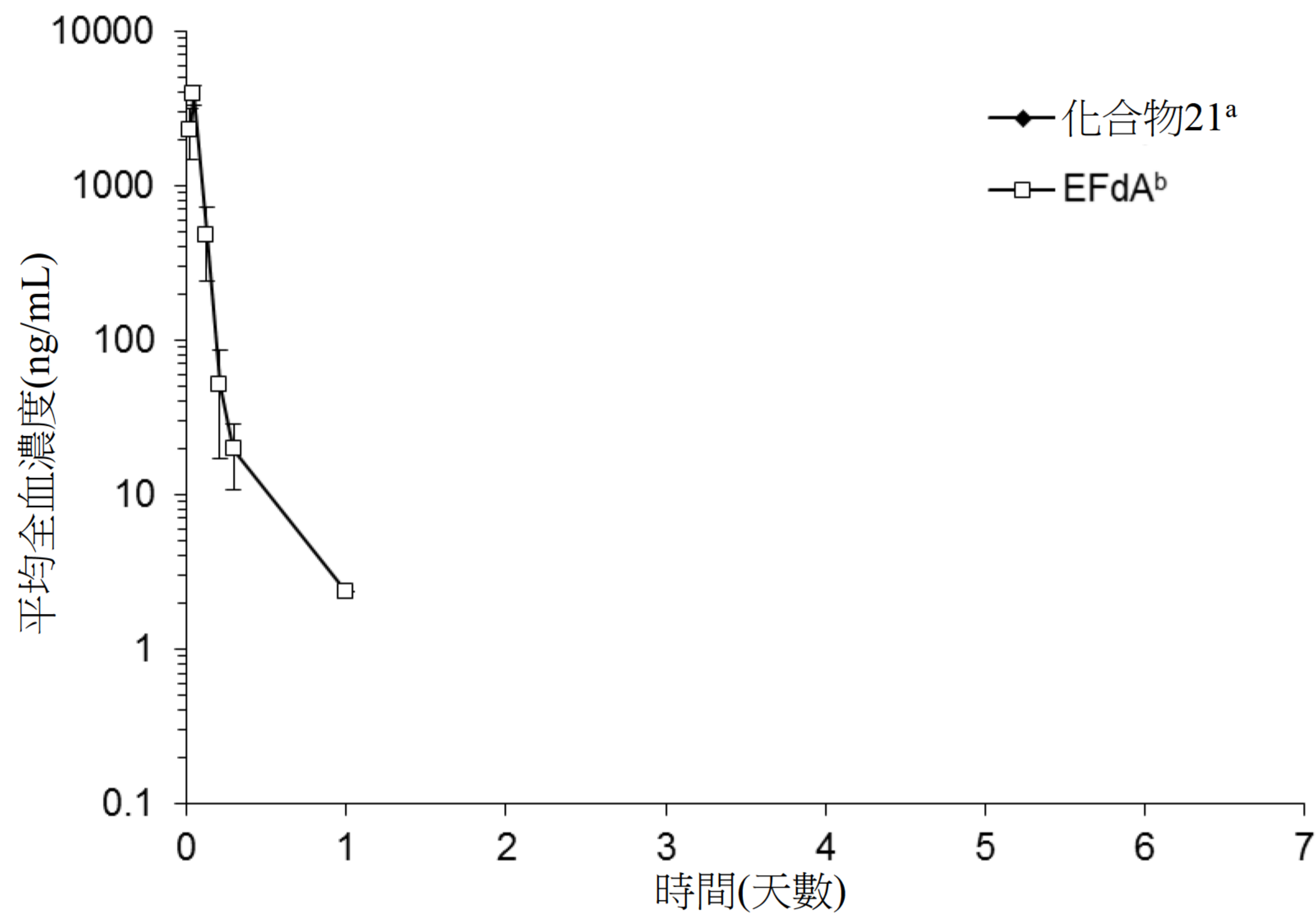
在以20 mg/kg在雄性Wistar Han大鼠中單次肌肉內注射化合物6之後的化合物6及EFdA之平均全血濃度-時間概況
(N = 3/時間點)



^a化合物6在3天後降至定量限值(0.5 ng/mL)以下
^b在第42天仍可偵測到EFdA；實驗繼續

【圖2】

在以20 mg/kg在雄性Wistar Han大鼠中單次肌肉內注射化合物
21之後的化合物21及EFdA之平均全血濃度-時間概況
(N = 3/時間點)



^a在任何時間點均未偵測到化合物21
^bEFdA在1天後降至定量限值(0.5 ng/mL)以下

【圖3】